



SAHLGRENSKA AKADEMIN

TRANSTYRETIN SOM BIOMARKÖR FÖR NUTRITIONSSTATUS VID UTREDNING FÖR KOLOREKTALCANCER

Josephine Nicklasson

Självständigt arbete:	30 hp
Kurs:	MED730, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Avancerad nivå
Termin/år:	Vt 2017
Handledare:	Frode Slinde och Alexandra Vulcan
Examinator:	Heléne Bertéus Forslund
Examinationsdatum:	2017-06-02

Sammanfattning

Titel:	Transtyretin som biomarkör för nutritionsstatus vid utredning för kolorektalcancer
Kurs:	MED730, Självständigt arbete i klinisk nutrition, 30 hp
Nivå:	Avancerad nivå
Termin/år:	Vt 2017
Handledare:	Frode Slinde och Alexandra Vulcan
Examinator:	Heléne Bertéus Forslund

Nyckelord: Transtyretin, biomarkör, nutritionsstatus, kolorektal, cancer, malnutrition, kroppssammansättning, energi, protein, FFMI

Bakgrund:	Malnutrition förekommer ofta vid kolorektalcancer, liksom förlust av muskelmassa utan samtidig större viktförlust. Bedömning av nutritionsstatus kan då vara missvisande och en risk att förbise malnutrierade individer föreligger. Biomarkörer som transtyretin skulle kunna vara en hjälp när mätning av kroppssammansättning inte går att tillämpa. Det finns dock inget entydigt svar på om det är ett bra mått för nutritionsstatus vid cancersjukdom.
Syfte:	Syftet var att undersöka om plasmanivåer av transtyretin kan användas som biomarkör för intag av energi och protein samt för nutritionsstatus avseende andel fettfri massa hos individer som är under utredning för kolorektalcancer.
Metod:	En tvärsnittsstudie utfördes med 15 individer under utredning för kolorektalcancer. Data insamlades avseende intag av energi och protein, kroppssammansättning (bioelektrisk impedans spektroskopi) och plasmanivåer av transtyretin samt CRP. Malnutrition bedömdes via ESPENs diagnoskriterier. Samband mellan transtyretin och CRP, intag av energi och protein, fettfri massa-index, FFMI, samt malnutrition analyserades via linjär regression och Fischers exakta test.
Resultat:	Inget samband med transtyretin påvisades för varken proteinintag eller malnutrition. Ett signifikant negativt samband observerades mellan transtyretin och energiintag ($p = 0,03$). En tendens till signifikans noterades även mellan transtyretin och FFMI ($p = 0,059$). Ett signifikant negativt samband konstaterades mellan CRP och transtyretin ($p = 0,03$). Subgruppsanalys vid CRP < 15 mg/l visade en signifikant relation mellan transtyretin och malnutrition ($p = 0,03$) samt FFMI ($p < 0,001$). Även förhållandet mellan förändring i transtyretin över tid och intag av energi var signifikant när individer med CRP > 15 mg/l exkluderades ur analysen ($p = 0,008$). En tendens till signifikant samband sågs då även avseende proteinintag ($p = 0,052$).
Konklusion:	Transtyretin kan vara en användbar biomarkör för nutritionsstatus i form av FFMI vid kolorektalcancer. Vid tillstånd utan inflammation kan transtyretin även vara en hjälp till att bedöma förekomst av malnutrition och avgöra om intag av energi och protein är adekvat. Vid CRP > 15 mg/l bör transtyretin däremot inte användas som markör för varken malnutrition eller näringsintag. Då det finns ett starkt samband mellan CRP och transtyretin bör förekomst av inflammation alltid utredas för att en korrekt tolkning av transtyretin ska vara möjlig.

Abstract

Title:	Transthyretin as a biomarker for nutritional status during investigation for colorectal cancer
Course:	MED730, Research thesis in Clinical Nutrition, 30 ECTS
Level:	Second Cycle
Semester/year:	St 2017
Supervisor:	Frode Slinde och Alexandra Vulcan
Examiner:	Heléne Bertéus Forslund
Keywords:	Transthyretin, biomarker, nutritional status, colorectal, cancer, malnutrition, body composition, energy, protein, FFMI

Background: Malnutrition is common in colorectal cancer, as well as loss of muscle mass without concurrent major weight loss. Assessment of nutritional status may thus be misleading, with a risk of overlooking malnourished individuals. Biomarkers, such as transthyretin, may be a helpful alternative, when measuring body composition can not be applied. There is however no clear answer to whether it is a good measure of nutritional status in cancer.

Objective: The aim was to investigate whether plasma levels of transthyretin can be used as a biomarker for energy and protein intake, as well as for nutritional status regarding the proportion of fat free mass in individuals undergoing investigation for colorectal cancer.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 15 individuals undergoing investigation for colorectal cancer. Data was collected regarding energy and protein intake, body composition (bioelectric impedance spectroscopy) and plasma levels of transthyretin and CRP. Malnutrition was assessed using ESPEN's diagnostic criteria. The relationship between transthyretin and CRP, intake of energy and protein, fat-free mass index, FFMI, and malnutrition were analyzed via linear regression and Fischer's exact test.

Results: No connection with transthyretin was detected for either protein intake or malnutrition. A significant negative association was observed between transthyretin and energy intake ($p = 0,03$). A tendency towards significance was noticed between transthyretin and FFMI ($p = 0,059$). A significant negative association was found between CRP and transthyretin ($p = 0,03$). Subgroup analysis with CRP < 15 mg/l showed a significant relationship between transthyretin and malnutrition ($p = 0,03$) as well as FFMI ($p < 0,001$). The connection between change in transthyretin over time and energy intake was also significant when subjects with CRP > 15 mg/l were excluded from the analysis ($p = 0,008$). A tendency towards a significant association was also seen regarding protein intake ($p = 0,052$).

Conclusion: Transthyretin may be a useful biomarker for nutritional status, defined as FFMI, in colorectal cancer. In conditions without inflammation, transthyretin may also be helpful to assess occurrence of malnutrition and to determine whether the intake of energy and protein is adequate. However, at CRP > 15 mg/l, transthyretin should not be used as a marker for neither malnutrition nor nutritional intake. Since there is a strong correlation between CRP and transthyretin, the presence of inflammation should always be examined in order for a correct interpretation of transthyretin to be possible.

Förkortningar

ALAT	Alaninaminotransferas, leverenzym
ALP	Alkaliskt fosfatas, leverenzym
ALS	Amyotrofisk lateral skleros, muskeldegenerativ sjukdom
ASAT	Aspartataminotransferas, leverenzym
BCM	Body Composition Monitor
BIA	Bioelektrisk impedans analys
BIS	Bioelektrisk impedans spektroskopi
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktivt protein
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ECW	Extracellulärt vatten
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FFM	Fettfri massa
FFMI	Fettfri massa-index
GIH	Gymnastik- och idrottshögskolan i Stockholm
MUST	the Malnutrition Universal Screening Tool, screeningmetod för malnutrition
NCP	Nutrition Care Process/Nutritionsbehandlingsprocessen, arbetsmodell för dietister
NPV	Negativt prediktivt värde
OH	Overhydration, övervätskning
PK	Protrombinkomplex
PPV	Positivt prediktivt värde
Rho	Spearman's rangkorrelationskoefficient
SGA	Subjectiv Global Assessment, screeningmetod för malnutrition
SLV	Livsmedelsverket
Sn	Sensitivitet
Sp	Specifitet
SVF	Standardiserat vårdförlopp
TBW	Total Body Water/totalt kroppsvatten
WHO	World Health Organisation/Världshälsoorganisationen

Innehållsförteckning

Bakgrund	7
Inledning	7
Malnutrition och kroppssammansättning	7
Bioelektrisk impedans	9
Transtyretin	9
Problemformulering	10
Syfte	10
Frågeställningar	10
Material och metoder	11
Urval och studiedesign	11
Exklusionskriterier	12
Metod	12
Kostdata	12
Antropometri och kroppssammansättning	12
Fysisk aktivitet	13
Blodprover	13
Statistisk analys	13
Etiskt övervägande	14
Resultat	15
Studiepopulation	15
Konfounders och interaktioner	17
C-reaktivt protein, CRP	17
Intag av energi och protein	18
Transtyretin – förändring över tid	19
Kroppssammansättning	21
Viktförändring	21
ESPENs diagnoskriterier för malnutrition	24
Testets tillförlitlighet	24
Diskussion	25
Sammanfattning av resultat	25
Resultatdiskussion	25
Transtyretin vid kolorektalcancer	25
Finns det ett samband mellan transtyretin och intag av energi respektive protein?	25
Transtyretin – förändring över tid	26
Finns det ett samband mellan transtyretin och fettfri massa-index?	27
Har individer som anses vara malnutrierade enligt ESPENs diagnoskriterier även låga nivåer av transtyretin?	28
Tillförlitlighet vid bedömning av malnutrition	29
Transtyretin och välbefinnande	30

Nutritionsbehandlingsprocessen, NCP	30
Tidigare identifierade konfounders	30
Metoddiskussion.....	31
Studiens styrkor och begränsningar.....	31
Insamling av kostdata	32
Antropometri och kroppssammansättning.....	33
Fysisk aktivitet	33
Blodprover.....	34
Statistisk analys	34
Slutsats	34
Kliniska implikationer.....	34
Min egen insats i projektet	35
Tack.....	35
Referenser.....	36
Bilaga 1. Frågor om fysisk aktivitet	

Bakgrund

Inledning

Kolorektalcancer, cancer i tjock- och ändtarmen, är den tredje vanligaste cancerformen i Sverige. År 2011 drabbades 6 162 individer, varav 4 183 i form av tjocktarmscancer. Majoriteten är över 65 år vid insjuknandet. I Sverige är ändtarmscancer något vanligare hos män, 59 % jämfört med 41 %, medan könsfördelningen är relativt jämn vid tjocktarmscancer (1). Utredningen följer nationellt standardiserat vårdförlopp, SVF, vars syfte är att skapa en strukturerad och professionell cancervård utan omotiverat långa väntetider. Tiden från välgrundad misstanke om cancersjukdom till behandlingsstart ska vara så kort som möjligt. För kolorektalcancer är ledtiden 39 kalenderdagar (2). Behandlingen skiljer sig åt beroende på sjukdomens utbredning, men det primära alternativet är kirurgi. Cytostatika- och/eller strålbehandling kan vara aktuellt både pre- och postoperativt samt som palliativ symptomlindrande behandling (1).

Symptomen är oftast diffusa i det tidiga sjukdomsstadiet och tilltar efterhand som tumören växer. Dessa utgörs ofta av ändrade avföringsvanor, obehagskänslor i buken och blod i avföringen, men skiljer sig något åt beroende på tumörens placering i tarmen (1, 3, 4). Högersidig koloncancer, d.v.s. till höger om medellinjen på tvärsgående kolon, ger ofta anemi och trötthet. Avföringsrubbingar är däremot vanligare ju närmare analöppningen tumören är lokaliserad (4). Vanliga nutritionsproblem är nedsatt aptit, smakförändring, illamående, diarré och förstoppning (1, 3). Kring 50 % uppskattas ha minskat ofrivilligt i vikt vid diagnos (5) och 30 – 60 % bedöms vara malnutrierade (6).

Omfattande viktförlust är mycket vanligt vid cancer, varav en stor del utgörs av förlorad muskelmassa. Studier på kroppssammansättning visar att det är just förlust av skelettmuskulatur, med eller utan förlust av fett, som är den viktigaste aspekten av malnutrition vid cancer. Muskelmassa under femte percentilen klassas som allvarlig muskelbrist. Fettfri massa-index, FFMI, under 14,6 kg/m² respektive 11,4 kg/m² för män och kvinnor (skelettmassa ej inkluderat) är starkt förknippat med dödlighet och fysisk funktionsnedsättning hos cancerpatienter (7). Låg fettfri massa ökar också risken för postoperativa komplikationer så som infektion, respiratoriska problem och försämrad läkning av tarmrekonstruktioner och sår. Toleransen vid systemisk cancerbehandling kan dessutom försämrats och medföra behov av dosreduktion alternativt att behandlingen måste avbrytas (3, 8).

Malnutrition och kroppssammansättning

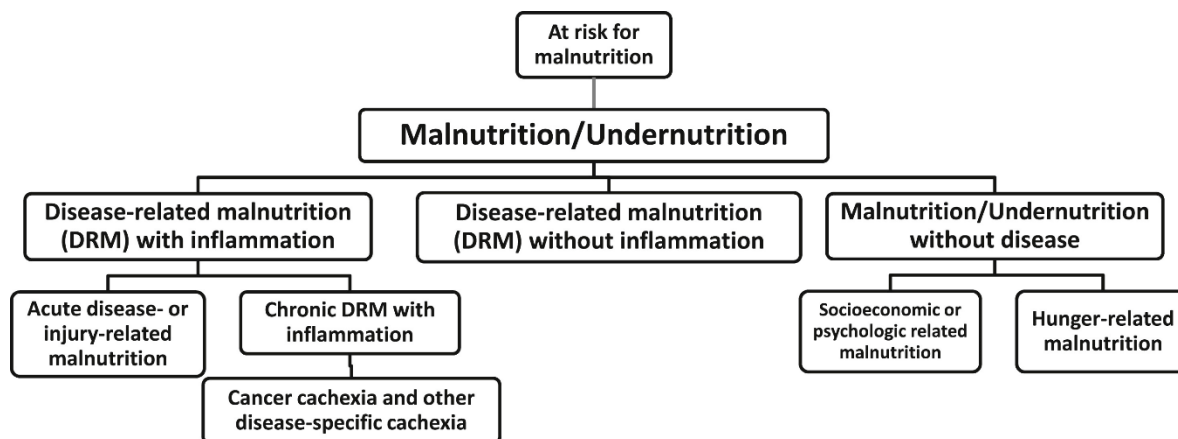
Nutritionsstatus är en återspeglning av hur näringsintaget har påverkat kroppens utveckling, funktion och sammansättning. Nutritionsstatus kan bedömas via antropometri, blodprov och funktionstester för att utvärdera kroppssammansättning och depåer av näringsämnen. Användbara antropometriska mått är bland annat andel muskel- och/eller fettmassa, Body Mass Index, BMI, och viktförändring. Enligt European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, kan malnutrition beskrivas som ett tillstånd orsakat av otillräckligt upptag eller intag av näring, vilket leder till förändrad kroppssammansättning, nedsatt fysisk och mental funktion samt försämrat utfall vid sjukdom (9).

Det är viktigt att upptäcka riskindivider och sätta in nutritionsåtgärder i ett tidigt skede då det är enklare att förebygga än att behandla manifest malnutrition (3). ESPEN rekommenderar att alla individer med sjukdom screenas för malnutrition. Vid screening avgörs vilka individer som bör utredas vidare avseende nutritionsstatus för att utifrån det bedöma om malnutrition föreligger eller inte (9). Enligt nationellt vårdprogram för kolorektalcancer från år 2016 bör detta göras regelbundet både före och efter operation samt i samband med onkologisk behandling (3). Det finns ett flertal olika screeningmetoder för att identifiera individer med risk för malnutrition. Viktförlust, tecken på ätsvårigheter, sjukdomsgrad och BMI är gemensamma nämnare för de flesta av dessa metoder. Det saknas dock ett enhetligt system och år 2015 presenterade ESPEN diagnoskriterier för malnutrition med avsikt att skapa en gemensam terminologi kring malnutrition. De individer som vid screening bedöms vara i risk för malnutrition kan utifrån nutritionsstatus diagnostiseras på två olika sätt:

1. BMI under 18,5 kg/m²
2. Viktförlust i kombination med ett lågt BMI eller lågt FFMI

Gränsvärden för viktförlust är > 5 % under de senaste tre månaderna alternativt > 10 % utan definierad tidsperiod. Lågt BMI klassas som < 22 kg/m² för individer över 70 år och < 20 kg/m² för de under 70 år. Nedre gräns för FFMI är 15 kg/m² och 17 kg/m² för kvinnor respektive män (9).

Under våren år 2016 inleddes ett samarbete mellan de fyra största nutritionsorganisationerna i världen med syfte att ta fram en global definition för malnutrition. Arbetet benämns the Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM. Viktförlust har lyfts som en viktig del av malnutrition, liksom förändringar av kroppssammansättning samt inflammation (10). Även vikten av att utreda etiologin bakom malnutritionen för att kunna anpassa åtgärderna poängteras, se Figur 1 (9,10).



Figur 1. Etiologibaserad klassificering av malnutrition enligt the Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM (Hämtad från [http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)31342-5/pdf](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)31342-5/pdf))

Malnutrition orsakad av otillräckligt energiintag, utan inflammatoriskt inslag, leder främst till förlust av fettvävnad (9). Omfattande förlust av fettfri massa vid cancer beror däremot i huvudsak på två olika tillstånd, sarkopeni och kakexi. Sarkopeni är den åldersbetingade förlust av muskelmassa och styrka som till viss del börjar redan i 30-årsåldern, men blir betydande framförallt efter 65 år. Orsaken är multifaktoriell med förändringar i muskelns uppbyggnad och sammansättning som viktiga delar. Tillståndet förvärras bland annat av otillräckligt protein- och/eller energiintag, reducerad fysisk aktivitet samt systemisk inflammation (8, 11). Inflammation är mycket vanligt vid cancer och vid kolorektalcancer har det tidigare visats att ca 24 % redan preoperativt har förhöjda inflammationsmarkörer i form av C-reaktivt protein, CRP, > 10 mg/l (12). Kolorektalcancer är en av de cancerformer där förekomsten av kakexi är som störst. Kakexi är en form av malnutrition som leder till förlust av muskelmassa med eller utan samtidig förlust av fettvävnad. Tillståndet är inflammationsmedierat där katabola processer i kroppen orsakar insulinresistens och ökad nedbrytning samt minskad syntes av fett och protein. Inflammation ger i de flesta fall också en negativ påverkan på aptiten med reducerat intag av energi och protein som resultat (11).

Proteinbehovet är förhöjt vid cancer till följd av anabol resistens och sämre utnyttjande av tillfört substrat (13). För kritiskt sjuka äldre rekommenderas ett dagligt proteinintag mellan 1,2 – 1,5 g/kg kroppsvikt. Av experter inom området betraktas 1,2 – 2 g/kg/d vara ett målvärde vid cancer, men i dagsläget finns inga fastställda gränsvärden för cancersjuka. Många former av cancer medför ökad energiomsättning, men detta har inte påvisats vid kolorektalcancer förrän efter kirurgi. För uppegående individer rekommenderas 30 kcal/kg kroppsvikt (9).

Optimerad tillförsel av protein och energi kan bromsa den viktförlust som orsakas av ett otillräckligt intag, men enbart nutritionsbehandling kan inte vända sarkopeni eller kakexi. Båda tillstånden är förknippade med reducerad muskelstyrka och uthållighet (11). Fysisk aktivitet är en viktig faktor för att upprätthålla god muskelfunktion (14). En kombination av styrke- och konditionsträning har därför föreslagits som kompletterande behandling (8, 11). Studier som undersökt effekten av så kallad prehabilitering, d.v.s. preoperativ träning i kombination med nutritionsbehandling, visar positiva resultat vid cancer avseende muskelfunktion (15, 16). För att bibehålla god hälsa och minska risken för bland annat cancer rekommenderar Världshälsoorganisationen, WHO, sammanlagt 150 minuter

måttligt ansträngande fysisk aktivitet per vecka, exempelvis som fem raska 30-minuters promenader. Alternativt minst 75 minuter per vecka i form av kraftigt ansträngande fysisk aktivitet så som löpning. Långvarigt stillasittande bör undvikas. De som till följd av sjukdom inte kan uppnå rekommenderad fysisk aktivitetsnivå bör vara så aktiva som sjukdomstillståndet tillåter (17, 18).

Sarkopeni och kakexi är inte alltid orsaken till viktförlust vid kolorektalcancer, men tillstånden bör ha i åtanke vid screening för malnutrition. Då förlust av muskelmassa inte korrelerar med BMI är det möjligt att riskindivider förbises. Övervikt och fetma blir allt vanligare och är också en riskfaktor för att utveckla kolorektalcancer (1, 3). Malnutrition kan förekomma även vid övervikt, men maskeras ofta av hög kroppsvikt. Då cancersjukdom inte alltid påverkar aptit och näringsintag kan en del individer bibehålla ett högt BMI trots samtidig förlust av muskelmassa (8, 19). Ett tillstånd som i tidigare studier benämnts som myopen obesitas. Då viktförlusten många gånger inte är tillräckligt omfattande för att individen ska bedömas vara i risk för malnutrition krävs andra metoder, exempelvis mätning av kroppssammansättning, för att identifiera dessa individer (8).

Bioelektrisk impedans

Kroppssammansättning kan bland annat bedömas via bioelektrisk impedans analys, BIA, vilket är en validerad metod för mätning av kroppssammansättning vid flera olika typer av sjukdomstillstånd, bland annat cancer (20). BIA bygger på principen att en elektrisk ström passerar olika lätt genom olika vävnader i kroppen beroende på vilket motstånd de har (21). Kroppen består till stor del av vatten, extracellulärt och intracellulärt, som innehåller joner som gör det möjligt för en elektrisk ström att passera genom det. Vävnader som innehåller lite vatten har en sämre ledningsförmåga och därför ett högre motstånd. Fettvävnad har exempelvis högre motstånd än muskler och skelett eftersom vattenhalten är lägre (21, 22).

Enfrekvens-BIA mäter enbart med en frekvens, ofta 50 kHz. Den låga frekvensen kan endast passera genom extracellulärt vatten, ECW. Utifrån ECW uppskattas totalt kroppsvatten, TBW, och fettfri massa, FFM. FFM utgörs av allting i kroppen som inte är fettmassa. Bioelektrisk impedans spektroskopi, BIS, använder flera olika frekvenser mellan 5-1000 kHz, vilket gör det möjligt att separera TBW i ECW och intracellulärt vatten, ICW. BIS beräknar därmed TBW, ECW samt ICW och utifrån det FFM med hjälp av matematiska modeller (21, 22). BIS har visat sig ha hög precision vid mätning av individer utan stora fysiologiska avvikelser (21). Mätningen ger säkrast resultat vid vätske- och elektrolytbalans och BMI bör inte vara utanför intervallet 16 – 34 kg/m² (23).

Transtyretin

Mätning av kroppssammansättning är inte alltid möjlig i en klinisk vardag. Därför används ibland biomarkörer som mått på nutritionsstatus istället. En biomarkör som ofta används för att värdera protein- och energiintag samt muskeldepåer är transtyretin, även kallat prealbumin (24, 25). Syntes av transtyretin sker huvudsakligen i levern och nedbrytning samt utsöndring via njurarna (24). Transtyretin lagras inte i levern utan frisätts till cirkulationen. Precis som substrat från kosten och från nedbrytning av vävnadsprotein bidrar transtyretin till den totala aminosyrapoolen i kroppen. Vid otillräckligt energi- eller proteinintag ökar nedbrytningen av bland annat muskel- och leverprotein för att möjliggöra fortsatt proteinsyntes (25). Låga nivåer av transtyretin i serum och plasma ger en indirekt indikation på minskad syntes via levern, vilket vanligtvis är en konsekvens av ett otillräckligt intag av energi eller protein.

Transtyretin har en relativt kort halveringstid i cirkulationen på ungefär två dagar. Jämför med större leverproteiner som albumin vars halveringstid är 18 – 20 dagar (24 – 27). Nivåerna i plasma och serum sjunker därav snabbt vid ett otillräckligt intag av protein eller energi och svarar också tidigt på ett ökat intag (27). Referensintervallet för normala nivåer i serum och plasma är 0,20 – 0,40g/l (28). Mätning av transtyretin ger teoretiskt sett en bättre värdering av nutritionsstatus än en bedömning av intaget per os eftersom det inte bara återspeglar vad som intagits utan också vad som har kunnat absorberas och omsättas i kroppen (27). Däremot påverkas transtyretin av flera andra faktorer som måste beaktas vid tolkning av värdena. Leverpåverkan kan leda till sänkta nivåer till följd av en

minskad proteinsyntes. Sänkta nivåer sker också vid inflammation eftersom syntesen i levern minskar till fördel för en ökad produktion av CRP (27 – 29). CRP kan vid inflammation stiga så mycket som 1000 gånger sitt normalvärde, vilket är < 3 mg/l (25). Transtyretin är alltså en negativ akutfas-reaktant och kan därför vara en osäker markör för malnutrition vid cancer då samtidig inflammation ofta förekommer. För att kunna göra en bedömning bör alltid CRP eller annan inflammationsmarkör kontrolleras samtidigt (27 – 29). Påverkan på njurfunktion kan tvärtom ge ett falskt högt värde relaterat till minskad nedbrytning och utsöndring. Med en funktion som transportprotein för tyroidea-hormoner kan transtyretin även stiga respektive sjunka vid hypo- och hypertyreos (26, 28). Samband har även påvisats för kön, ålder och BMI (30).

Studier avseende transtyretin som mått för intag av energi eller protein har inte visat entydiga resultat. Många anser det snarare vara en markör för inflammation (25, 30). Enligt Ingenbleek och Bernstein (31) tyder data på att det finns en koppling mellan transtyretin och andel fettfri massa, även vid inflammatoriska tillstånd. Inadekvat näringsintag och inflammation påverkar förråden av muskelmassa via två orelaterade fysiologiska vägar (31). Otillräckligt intag av energi och-/eller protein leder till nedbrytning av muskeldepåer och minskad syntes av transtyretin (25, 31). Akuta inflammatoriska tillstånd leder till läckage av kvävetaboliter via urinen och reducerad muskelmassa, vilket i sin tur orsakar sänkta nivåer av transtyretin i plasma och serum. Oavsett orsak, sjunker transtyretin och kan på så sätt användas som ett mått för muskeldepåer (31).

Transtyretin har tidigare visats stämma väl överens med screeninginstrumentet Subjectiv Global Assessment, SGA, vid esofagus-cancer (32). Lee et. al kunde däremot inte påvisa något samband mellan malnutrition och transtyretin hos friska individer. Sänkta nivåer av transtyretin sågs först vid BMI < 12 kg/m² alternativt efter sex veckors svält då malnutrition redan var uppenbart (33).

Gränser har föreslagits för tillstånd utan samtidig inflammation där transtyretin mellan 0,18 – 0,20 g/l tyder på ökad risk för mortalitet och allvarliga komplikationer medan värden under 0,11 g/l reflekterar minskade depåer av fettfri massa. Dessa gränser är dock inte fastställda vid inflammation (31). I en nyligen publicerad artikel anses att transtyretin inte kan bedömas vid CRP över 15 mg/l (32).

Problemformulering

Malnutrition och förlust av fettfri massa är vanligt vid cancer. Detta medför ökad dödlighet, fysisk funktionsnedsättning samt risk för postoperativa komplikationer och toleransproblem vid onkologisk behandling. Det är därför viktigt att upptäcka riskindivider i tid. Vid bedömning av nutritionsstatus vid kolorektalcancer finns en förhöjd risk att förbise malnutrierade individer då övervikt samt förlust av muskelmassa utan samtidig större viktförlust ofta förekommer. Fler riskindivider kan identifieras genom att mäta kroppssammansättning, men detta är inte alltid tillämpligt i kliniken. Biomarkörer som transtyretin kan vara ett användbart alternativ, men det finns inget entydigt svar på om det är ett bra mått för nutritionsstatus vid cancersjukdom.

Syfte

Syftet med denna studie var att undersöka om plasmanivåer av transtyretin kan användas som biomarkör för intag av energi och protein samt för nutritionsstatus avseende andel fettfri massa hos individer som är under utredning för kolorektalcancer.

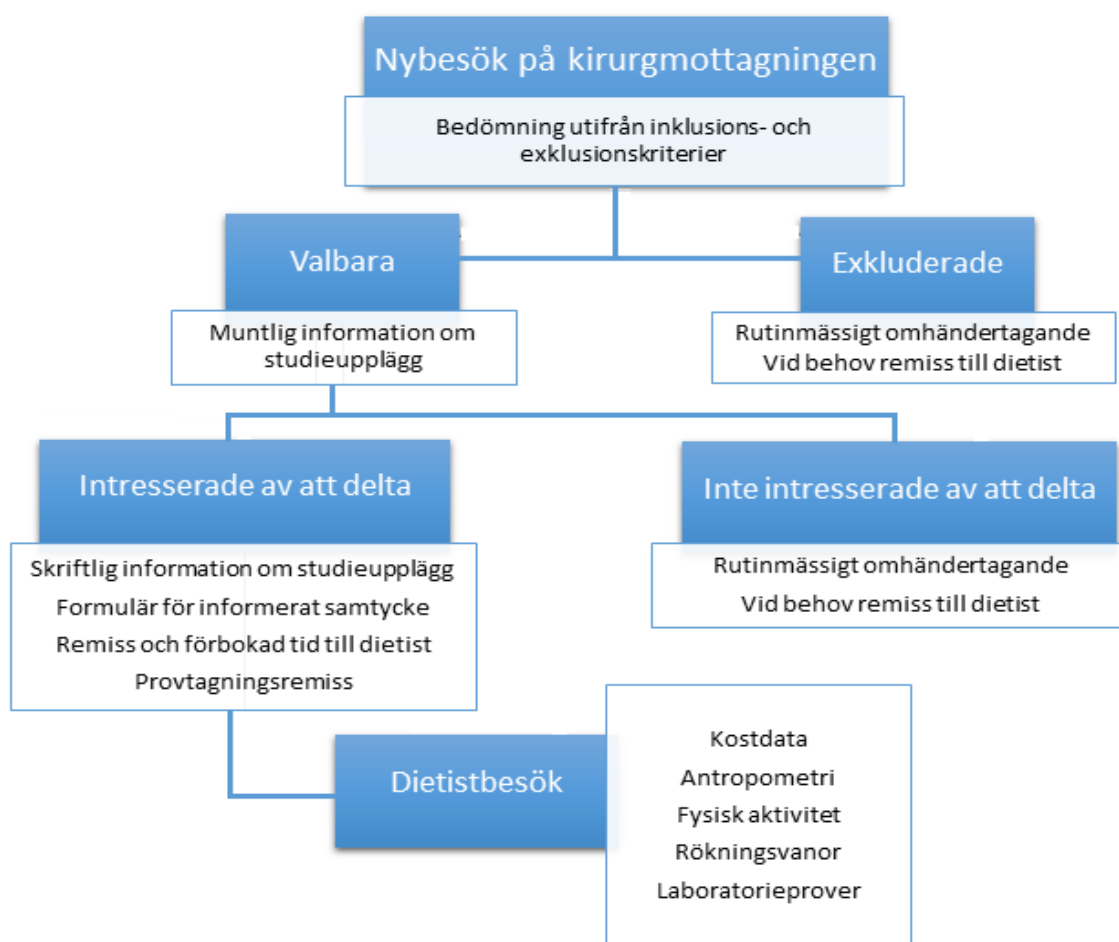
Frågeställningar

1. Finns det ett samband mellan transtyretin och intag av energi respektive protein?
2. Finns det ett samband mellan transtyretin och fettfri massa-index?
3. Har individer som anses vara malnutrierade enligt ESPENs diagnoskriterier även låga nivåer av transtyretin?

Material och metoder

Urval och studiedesign

Detta var en kvantitativ tvärsnittsstudie med datainsamling under totalt sex veckor. Studien utfördes som en form av kvalitetsarbete på kirurgmottagningen vid Helsingborgs lasarett med syfte att se över och eventuellt förbättra rutinerna för bedömning av nutritionsstatus hos individer under utredning för kolorektalcancer. Rekrytering av forskningspersoner pågick under februari-april år 2017 och sköttes av två kontaktsköterskor på kirurgmottagningen väl insatta i studiens upplägg. De som under studieperioden kom för nybesök på mottagningen på grund av konstaterad eller misstänkt cancer i tjock- eller ändtarmen erbjöds att delta i studien. Valbara individer fick muntlig information om studieupplägg och erbjöds att delta i studien. De som var intresserade av att delta erhöll skriftlig information om studien, inklusive formulär för informerat samtycke. De fick även en kallelse med praktisk information och förbokad tid för besök hos dietist en vecka senare samt remiss för provtagning. Dietist meddelades om utdelade tider och grundinformation i form av sjukdomsanamnes, ålder och kön via skriftlig remiss från ansvarig kontaktsjuksköterska. Datainsamling utfördes i samband med besök hos dietist vid ett tillfälle för varje forskningsperson. Bortsett från laboratorieprover utfördes all datainsamling och bearbetning av samma person (Figur 2).



Figur 2. Flödesschema över studiedesign. Tid mellan besök på kirurgmottagningen och hos dietist motsvarande ca en vecka.

Exklusionskriterier

Då endast vuxna individer behandlas på kirurgmottagningen vid Helsingborgs lasarett var alla inkluderade individer över 18 år. För att möjliggöra rättvisande resultat från mätningen av kroppssammansättning inkluderades endast individer inom BMI-intervallet 16 – 34 kg/m². Av samma anledning exkluderades de med avvikande vätskebalans till följd av njur- eller hjärtsvikt. Individer med pacemaker, annan elektronisk utrustning eller någon form av metallprotes exkluderades då dessa faktorer kunde påverka och påverkas av mätinstrumentet. Även gravida kvinnor exkluderades eftersom kroppssammansättningen då är förändrad och andelen FFM inte skulle bli rättvisande. Kroppssammansättning och omsättning av protein är påverkad även vid muskeldegenerativa sjukdomar så som Amyotrofisk lateral skleros, ALS, varav detta valdes som exklusionskriterie. För att minska risken för språkmässiga missförstånd och därmed felkällor avseende nutritionsintaget exkluderades även individer med behov av tolk.

Metod

Kostdata

Information om energi- och proteinintag samt eventuella ätsvårigheter samlades in via en 48h-recall som näringsvärdesberäknades via datorprogrammet Dietist Net Pro för Windows (Kost- och Näringsdata AB, Bromma Sverige). Perioden 48 timmar valdes för att motsvara halveringstiden för transtyretin. Specifika rätter och livsmedel som inte fanns tillgängliga via näringsdatabasen lades in för hand i programmet. Hushållsmått och Livsmedelsverkets, SLVs, portionsguide med bilder användes för att hjälpa individerna att uppskatta intagna mängder mat och dryck (34). Tillhörande nyckel användes för att omvandla bilderna till vikt och volym (35).

Utifrån aktuell bedömning gavs individanpassad nutritionsbehandling för att uppnå rekommenderat dagligt intag av energi och protein. Energibehovet beräknades som 30 kcal/kg/dygn och justerades utifrån ålder och BMI. Vid ålder över 70 år reducerades behovet med 10 %. Behovet ökades med 10 % om BMI understeg 20 kg/m² alternativt 22 kg/m² för individer under respektive över 70 år. Vid övervikt beräknades behov utifrån idealvikt, d.v.s. BMI 25 + 25 % av den överskjutande vikten. Målet för proteinintag var 1,2 g/kg/dygn. Vid analys bedömdes energiintag som kcal/kg kroppsvikt och proteinintag som g/kg kroppsvikt samt grupperat utifrån om intaget översteg eller understeg gällande referensvärde. Som referens användes 30 kcal/kg för energiintag och 1,2 g/kg för proteinintag (7).

Antropometri och kroppssammansättning

Vikt mättes via kalibrerad digital Tanita-våg, modell WB-100MA, till närmaste 0,1 kg och längd med hjälp av väggmonterad måttstock till närmaste hela cm. Skor togs av vid vägningen och avdrag mellan 1 – 2 kg gjordes för aktuell klädsel. Forskningspersonen ombads att uppge eventuell viktförändring och i så fall aktuell tidsperiod för detta. Om möjligt kontrollerades även viktförändring via tidigare registrerade viktuppgifter i journalsystemet. Uppgifter om vikt i samband med besöket på kirurgmottagningen en vecka före dietistbesöket inhämtades från remissen alternativt journalsystemet. BMI beräknades utifrån vikt (kg) genom längd (meter) i kvadrat, d.v.s. vikt/längd². BMI grupperades enligt WHO:s internationella klassificering för undervikt, normalvikt och övervikt samt fetma (36).

Kroppssammansättning mättes via BIS-instrumentet Body Composition Monitor, BCM, från Fresenius Medical Care enligt gällande manual (37). Inför besöket gavs instruktioner om att inte träna hårt eller inta stora mängder koffein och alkohol åtta timmar innan mätningen. Intag av mat och dryck skulle även undvikas en timme före besöket. Under mätningen och ca fem minuter före låg individen ner på en brits med benen lätt isär och armarna längs sidorna utan direkt kontakt med bälgen. Mätningen gjordes på individens dominanta sida. Två självhäftande elektroder placerades på handryggen och två på fotryggen, över knogarna, handleden, tåleden och fotleden. De proximala och distala elektroderna fästes med minst tre cm mellanrum. För att förbättra kontakten med elektroden tvättades respektive hudyta först med handsprit. Kablar anslöts till elektroderna och en kontroll gjordes så att ingen kontakt med metallföremål förekom. Vikt, längd, kön och ålder matades in i mätaren och därefter startades analysen. Resultatet överfördes via minneskort till datorprogrammet Fluid Management Tool version 3.2 (Fresenius Medical Care, Deutschland GmbH). BCM uppskattade TBW, ICW och ECW baserat

på Hanais matematiska modell, justerad för BMI, och Cole-Cole plots. Utifrån denna modell erhöles bland annat värden för fettmassa och övervätskning, OH (37). FFM beräknades som skillnad mellan aktuell kroppsvikt och fettmassa (kroppsvikt-fettmassa). FFMI räknades fram via FFM genom längden i kvadrat ($FFM/längd^2$). För att gruppera FFMI användes referensvärdena 17 kg/m^2 för män respektive 15 kg/m^2 för kvinnor. FFMI i kombination med vikt förlust alternativt lågt BMI användes för att klassa varje forskningsperson som malnutrierad eller icke-malnutrierad enligt ESPENs diagnoskriterier (9).

Fysisk aktivitet

Under dietistbesöket inhämtades även data om fysisk aktivitet. Aktivitetsnivån uppskattades med hjälp av ett formulär bestående av totalt tre flervalfrågor om fysisk träning, vardagsmotion samt inaktiv tid (Bilaga 1). Frågorna var framtagna av Socialstyrelsen och Gymnastik- och idrottshögskolan i Stockholm, GIH, för att ge en enkel uppskattning av individuell fysisk aktivitetsnivå (17, 38). Aktivitetsnivån bedömdes genom att summera tiden från de två första frågorna, där aktiv tid angavs i 30-minuters intervall. En minut fysisk träning gav dubbel, d.v.s. två minuter, aktivitetstid (38, 39). Individer med aktivitetstid ≥ 150 minuter per vecka bedömdes ha en aktivitetsnivå motsvarande WHO:s rekommendationer om fysisk aktivitet (18). Vid analys delades aktivitetsnivån upp i två kategorier, över respektive under 150 min per vecka. Även den tredje och sista frågan var indelad i tidsintervall och avsåg hur många timmar individen var stillasittande under ett dygn, från ingen tid alls till så gott som hela dygnet (38, 39). Den stillasittande tiden benämndes inaktivitet och delades vid analys upp i två nivåer, över respektive under sju timmars stillasittande per dygn.

Blodprover

Blodprov lämnades på provtagningscentralen vid Helsingborgs lasarett samma dag som besöket hos dietist. Tre provrör motsvarande en volym av 1,8 – 3,5 ml per rör insamlades. Prover som undersöktes var transtyretin, CRP, kreatinin och leverstatus i form av ASAT, ALAT, ALP, PK och bilirubin i plasma. Transtyretin analyserades vid Labmedicin i Malmö, övriga prover bedömdes via Labmedicin i Helsingborg. Samtliga analysmetoder som användes var ackrediterade (28, 40 – 48).

Enligt rutin togs transtyretin och CRP även inför nybesöket på kirurgmottagningen som en del i cancerutredningen. Data fanns därför tillgänglig från två tillfällen, vilket möjliggjorde analys av förändring över tid. Individerna ansågs ha njur- eller leverpåverkan om kreatinin eller något av leverproverna översteg vedertagna referensvärden (42 – 47). Gruppering av transtyretin utgick från normalt referensintervall, d.v.s. $> 0,20 \text{ g/l}$ ansågs som normalt värde och $< 0,20 \text{ g/l}$ som lågt (28).

Statistisk analys

Statistisk analys utfördes med hjälp av SPSS statistics version 24 (IBM Corporation, New York, USA). Signifikansnivå $< 0,05$ och 95 % konfidensintervall tillämpades genomgående. Kvalitativa variabler presenterades med antal och procent. Kvantitativ data redovisades i form av median och kvartiler. Normalfördelning av numerisk data bedömdes via histogram, QQ-plot och jämförelse av median kontra medelvärde. Bortfallsanalys utfördes via Fishers exakta test för kvalitativa variabler och Mann Whitney U-test för kvantitativ data.

Eventuella konfounders och interaktioner bedömdes via multivariabel regression. För samtliga samband testades kön, ålder, BMI, vikt förändring, aktivitetsnivå, inaktivitet och CRP. Beroende på vilket samband som analyserades så utvärderades även energiintag, proteinintag och FFMI som möjliga konfounders och interaktioner. Misstänkta konfounders testades en och en i den multivariabla modellen. Vid $> 10 \%$ ändring av den ursprungliga regressionskoefficienten och $p < 0,05$ ansågs variabeln vara en konfounder och justerades för i den samlade regressionsmodellen. Om två eller fler konfounders korrelerade med varandra inkluderades endast en av dessa i analysen.

Korrelation granskades för samtliga insamlade variabler enligt Spearmans rangkorrelation, Rho. Kompletterande spridningsdiagram användes för att identifiera eventuella orimliga värden, som kunde påverka analyserna på ett felaktigt sätt.

Mann Whitney U-test användes för jämförelse av transtyretin mellan grupperat energiintag, proteinintag och FFMI. Via samma test bedömdes skillnad i transtyretin mellan malnutrierade och icke-malnutrierade individer. Förändring i transtyretin över tid bedömdes via Bland Altman plot i kombination med student t-test och linjär regression. Enkel linjär regression användes också för sambandsanalys mellan transtyretin och CRP, energiintag, proteinintag respektive FFMI. Då materialet var av begränsad storlek användes Fischers exakta test för att undersöka samband mellan malnutrition enligt ESPENs diagnoskriterier och transtyretin-värden över respektive under 0,20 g/l. Sambandsanalys via multivariabel regression och Fischers exakta test utfördes även efter exkludering av individer med CRP < 15 mg/l för att undersöka om samtidig inflammation påverkade.

Avseende sambandet mellan malnutrition och transtyretin bedömdes resultatens tillförlitlighet genom analys av sensitivitet och specificitet, d.v.s. möjligheten att identifiera sanna positiva och sanna negativa resultat (48). Sensitivitet, Sn, och specificitet, Sp, samt positivt prediktivt värde, PPV, och negativt prediktivt värde, NPV, beräknades enligt ekvationerna nedan med transtyretin under respektive över 0,20 g/l som cut-off, se också Tabell 1 (48).

Tabell 1. Beräkning av sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde, PPV, och negativt prediktivt värde, NPV.

		Malnutrierad		Icke malnutrierad	
		A	B	A + B	
Sensitivitet = A/A + C Specificitet = D/B + D PPV = A/A + B NPV = D/C + D	Lågt transtyretin	Sant positiv	Falskt positiv	A + B	
	Normalt transtyretin	C	D	C + D	
		Falskt negativ	Sant negativ		
		A + C	B + D		

95 % konfidensintervall för sensitivitet och specificitet beräknades enligt följande ekvationer (49).

$$Sn \pm 1,96 \sqrt{\frac{Sn(1 - Sn)}{A + C}} \quad Sp \pm 1,96 \sqrt{\frac{Sp(1 - Sp)}{B + D}}$$

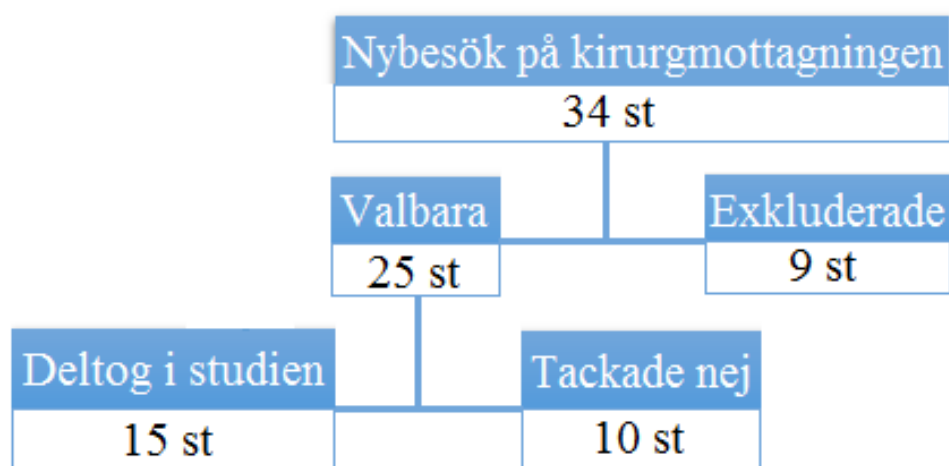
Etiskt övervägande

Studien bedömdes inte medföra några hälsorisker eller omfattande obehag för de individer som deltog. Data samlades i huvudsak in via rutinmässiga metoder. Den undersökning som vanligtvis inte utfördes i verksamheten var BIS. Det är en icke-invasiv undersökning som går snabbt att utföra, inte medför smärta eller obehag och som kräver mycket liten insats av individen som mäts. De som inte deltog i studien erbjöds vid behov kontakt med dietist. Informerat samtycke inhämtades från samtliga deltagare och varje individ kunde när som helst välja att avbryta deltagandet. Alla personuppgifter hanterades i enlighet med personuppgiftslagen (SFS1998:204) och avidentifierades vid analytisk bearbetning. Studien hade inget finansiellt stöd och inga intressekonflikter identifierades.

Resultat

Studiepopulation

Under den aktuella rekryteringsperioden utreddes totalt 34 individer för misstanke om kolorektal-cancer och kom därför på nybesök vid kirurgmottagningen, Helsingborgs lasarett. Av dessa var 25 valbara till studien, varav 15 slutligen valde att delta (Figur 3). Nio individer exkluderades på grund av BMI över 34 kg/m² (n = 1), pacemaker (n = 3), metallprotes (n = 3) eller behov av tolk (n = 2). En del av de tillfrågade individerna uppgav varför de valde att inte delta i studien, även om det inte fanns något krav för detta. Svårigheter att ta sig till dietistbesöket till följd av nedsatt ork, för lång resväg eller besvärande symptom från mag-/tarmkanalen samt för mycket oro relaterat till besked om misstänkt cancersjukdom var de orsaker som nämndes.



Figur 3. Urvalsschema för rekrytering av studiepersoner under februari-april 2017.

Grunddata för de som inte deltog fanns tillgänglig för kön, ålder, BMI samt CRP och transtyretin inför besöket (Tabell 2). Grupperna skiljde sig inte signifikant från varandra bortsett från ålder och BMI. Åldern var något lägre och BMI generellt högre bland de individer som inte deltog i studien. Könsfördelningen var relativt jämn, i studiepopulationen ingick åtta män och sju kvinnor. Majoriteten av individerna (73,3%) klassades som normalviktiga utifrån BMI med ett medianvärde på 22,7 kg/m² (Tabell 2). Åtta av 15 var viktstabla eller hade ökat i vikt den senaste veckan före besöket hos dietist. Tolv individer (80 %) hade dock minskat i vikt under de senaste sex månaderna, mellan 1 – 17 % av kroppsvikten, varav nio (60 %) hade en viktförlust över 5 %.

Transtyretin understeg referensvärdet på 0,20 g/l hos sju (46,7 %) personer vid dietistbesöket. Värdet var oförändrat alternativt hade stigit hos åtta individer jämfört med provtagningen som gjordes inför nybesöket på kirurgmottagningen. Både medel och medianvärdet för gruppen motsvarade 0,22 g/l vid besöket hos dietist med en spridning mellan 0,08 – 0,38 g/l.

Ingen av individerna hade påverkad njur- eller leverfunktion eller medicinerade för hyper- eller hypotyreos. En individ hade tablettbehandlad typ 2 diabetes och två individer rökte. En tredjedel av gruppen uppnådde inte rekommenderad fysisk aktivitetsnivå enligt WHO. Samtliga av dessa hade också lågt transtyretin. Samtidigt uppskattade sex (40,0 %) av individerna att de var stillasittande mer än sju timmar under den vakna tiden av dygnet. Två personer satt stilla mer än 13 timmar varje dygn.

Tabell 2. Bakgrundsdata och insamlad data för studiepopulationen och för icke deltagande individer.

	Inkluderade (n= 15)	Deltog ej (n= 19)	p-värde
Kön ^{1, 5} man	7 (46,7 %)	8 (42,1 %)	1,00
Ålder (år) ^{2, 6}	73 (70 – 80)	69 (61 – 75)	0,024*
BMI (kg/m ²) ^{1, 2, 6} undervikt < 18,5 kg/m ² normalvikt 18,5 – 24,99 kg/m ² övervikt 25 – 29,99 kg/m ² fetma > 30 kg/m ²	22,7 (21,0 – 24,8) 1 (6,7 %) 11 (73,3 %) 2 (13,3 %) 1 (6,7 %)	26,3 (23,7 – 28,2) 0 (0) 7 (36,8 %) 9 (47,4 %) 3 (15,8 %)	0,006*
P-CRP Kir (mg/l) ^{2, 3, 6}	10,0 (0,8 – 23,0)	2,6 (1,2 – 4,9)	0,25
P-Transtyretin Kir (g/l) ^{2, 3, 6}	0,19 (0,16 – 0,29)	0,25 (0,22 – 0,29)	0,07
P-CRP Die (mg/l) ^{2, 4}	7,7 (0,9 – 38)		
P-Transtyretin Die (g/l) ^{2, 4}	0,22 (0,16 – 0,27)		
Diabetes ¹	1 (6,7 %)		
Rökare ¹	2 (13,3 %)		
Fysisk aktivitetsnivå ¹ < 150min/vecka > 150min/vecka	5 (33,3 %) 10 (66,7 %)		
Inaktivitet (h/dygn) ¹ > 7 < 7	6 (40,0 %) 9 (60,0 %)		
Vikt (kg) ²	67,6 (59,4 – 75,9)		
Viktförändring (%) ² Senaste veckan Senaste sex månader	-0,1 (-1,0 – 0,2) -3,0 (-0,8 – -5,9)		
FFMI (kg/m ²) ^{1, 2} Män under referens (17 kg/m ²) Kvinnor under referens (15 kg/m ²)	15,4 (14,4 – 17,0) 2 (28,6 %) 4 (50,0 %)		
ESPENs diagnoskriterier ¹ malnutrierad	6 (40,0 %)		
Proteinintag (g/kg/d) ^{1, 2} < 1,2g/kg	1,1 (0,9 – 1,2) 8 (53,3 %)		
Energiintag (kcal/kg/d) ^{1, 2} under uppskattat behov	27 (25 – 31) 9 (60,0 %)		

¹ Antal (procent)

² Median (25:e – 75:e percentilen)

³ Blodprov tagna inför nybesök på kirurgmottagningen

⁴ Blodprov tagna i samband med besök hos dietist

⁵ Skillnad mellan grupper via Fischers exakta test

⁶ Skillnad mellan grupper via Mann Whitney U-test

BMI = Body Mass Index, P-CRP = C-reaktiv protein i plasma, FFMI = Fettfri massa-index, ESPEN = European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

Konfounders och interaktioner

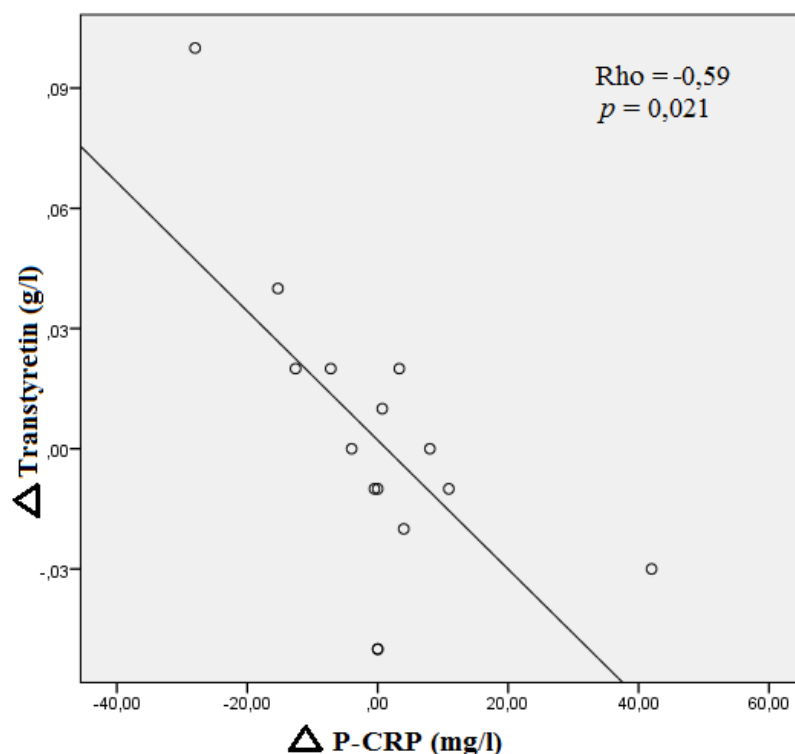
CRP bedömdes vara en konfounder vid analys av samtliga samband och korrelerade i sin tur med viktförändring under de senaste sex månaderna samt med aktivitetsnivå. Se Tabell 3 för sammanställning av samtliga signifikanta korrelationer. Vid sambandsanalys mellan transtyretin och CRP identifierades inga konfounders.

Kön klassades som konfounder vid sambandsanalys mellan transtyretin och intag av energi respektive protein. Negativ korrelation noterades mellan manligt kön och totalt energiintag samt FFM och FFMI (Tabell 3). Ingen signifikant korrelation sågs mellan transtyretin och ålder ($Rho = -0,38$, $p = 0,16$) eller BMI ($Rho = -0,28$, $p = 0,32$). Inga interaktioner identifierades.

C-reaktivt protein, CRP

CRP vid dietistbesöket var relativt lågt, medianvärdet motsvarade 7,7 mg/l med en spridning mellan 0,6 – 51 mg/l. Av studiepopulationens 15 individer hade fem (33,3 %) CRP > 15 mg/l. CRP hade minskat sedan besöket på kirurgmottagningen hos sex individer med 0,5 – 28 mg/l. Hos lika många hade CRP stigit med 0,7 – 42 mg/l vid dietistbesöket. Båda mätningarna av CRP samt viktförändring var de enda variabler som inte bedömdes vara normalfördelade.

Stark negativ korrelation konstaterades mellan CRP och transtyretin både vid dietistbesöket och för förändringen mellan provtagningstillfällena (Tabell 3 och Figur 4). En signifikant reduktion av transtyretin med 0,002 g/l för varje enhetsökning i CRP påvisades via linjär regression (Tabell 4).



Figur 4. Samvariation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho , för skillnad i transtyretin och P-CRP mellan första och andra provtagning ($n = 15$). P-CRP = C-reaktivt protein i plasma

Tabell 3. Signifikant samvariation via Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho ($n = 15$).

		Rho	p -värde
Transtyretin (g/l)	P-CRP (mg/l)	-0,82	< 0,001
	Viktförändring 6 månader (%)	0,59	0,021
	Aktivitetsnivå (< 150min/vecka)	0,64	0,010
Transtyretin, förändring över tid (g/l)	P-CRP, förändring över tid (mg/l)	-0,59	0,021
	Energiintag (kcal/kg)	0,67	0,007
	Proteinintag (g/kg)	0,61	0,016
P-CRP (mg/l)	Viktförändring 6 månader (%)	-0,62	0,015
	Aktivitetsnivå (< 150min/vecka)	-0,53	0,044
Kön (man)	FFMI (kg/m ²)	-0,79	< 0,001
	FFM (kg)	-0,89	< 0,001
	Energiintag (kcal/dygn)	-0,80	< 0,001
Inaktivitet (> 7h/dygn)	FFMI (< referensvärde)	0,72	0,002
	FFMI (kg/m ²)	0,68	0,005
	FFM (kg)	0,57	0,028
	Malnutrition enligt ESPEN (malnutrierad)	0,72	0,002
P-CRP = C-reaktivt protein i plasma, FFMI = fettfri massa-index, FFM = fettfri massa			

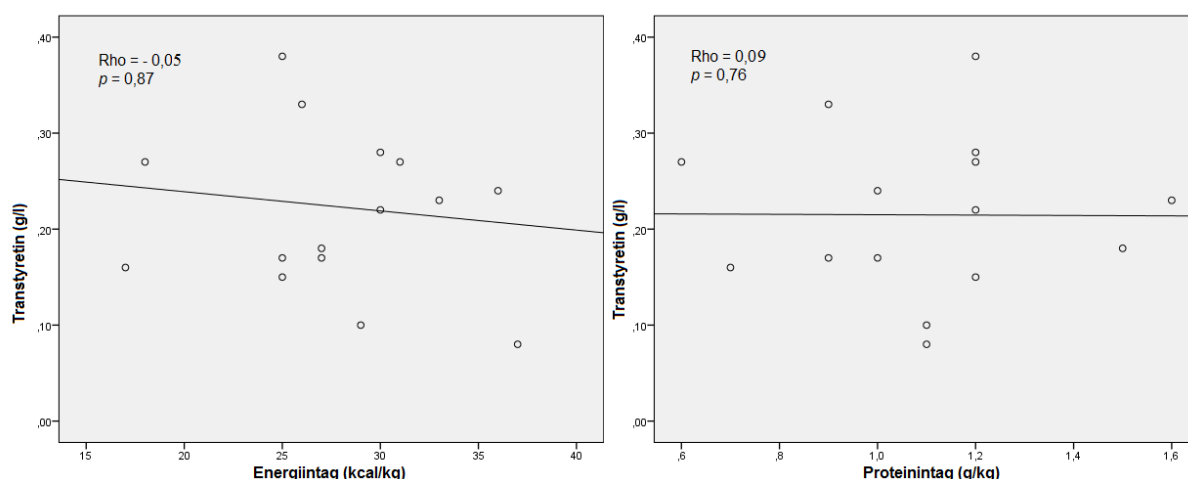
Intag av energi och protein

Energiintaget i studiegruppen varierade mellan 1000 – 2449 kcal/dygn och var generellt för lågt, 27 kcal/kg, i förhållande till rekommendationen på 30 kcal/kg. Nio (60,0 %) av forskningspersonerna hade ett energiintag som understeg det uppskattade behovet, även när detta justerades för ålder och BMI. Det totala energiintaget korrelerade med kön och var signifikant högre hos männen. Ingen korrelation sågs dock avseende energiintag relaterat till kroppsvikt i form av kcal/kg/dygn.

Det genomsnittliga intaget av protein var 1,1 g/kg och det totala intaget varierade mellan 36 – 92 g/dygn. Intaget understeg den rekommenderade nivån på 1,2 g/kg hos åtta (53,3 %) individer. Fem (33,3 %) personer hade ett lågt intag av både energi och protein. För fyra av dessa individer understeg transtyretin referensvärdet på 0,20 g/l. Medelvärde för transtyretin skiljde sig inte mellan de individer som intagit över 30 kcal/kg jämfört med de som hade ett otillräckligt intag ($p = 0,64$). Ingen skillnad i transtyretin sågs mellan de som intog protein över respektive under 1,2 g/kg ($p = 0,24$).

Transtyretin och intag av energi korrelerade inte (Figur 5). Regressionsanalys visade dock ett negativt samband mellan energiintag och transtyretin. Ett samband som var signifikant efter justering för identifierade confounders i form av CRP och kön, se Tabell 4 för ojusterad och justerad modell. Analys av enbart individer med CRP < 15 mg/l visade inget signifikant samband ($p = 0,34$).

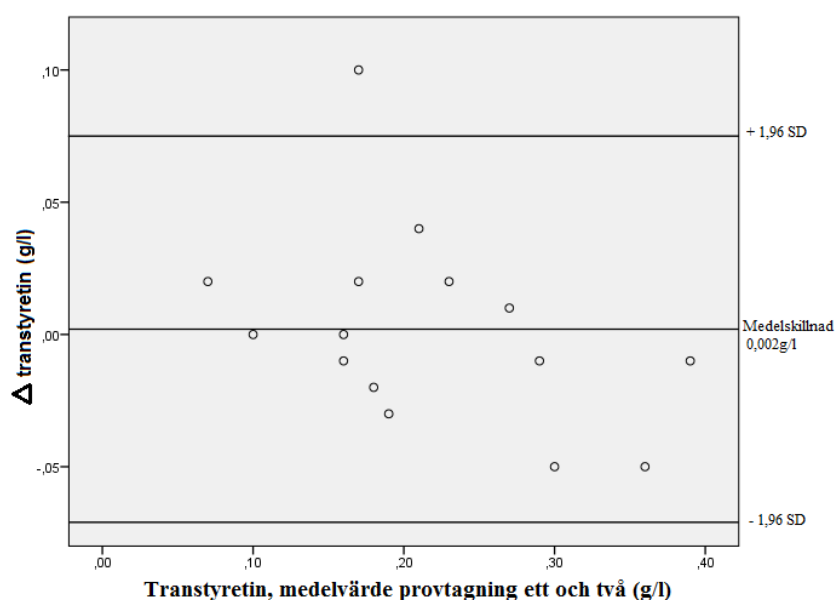
Inte heller proteinintaget korrelerade med transtyretin (Figur 5). Regressionsanalys visade ett negativt, men inte signifikant samband, varken före eller efter justering för CRP och kön (Tabell 3). Analys av individer med CRP < 15 mg/l visade istället ett positivt samband, men detta var inte signifikant ($p = 0,94$).



Figur 5. Samvariation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho , mellan transtyretein vid dietistbesök och intag av energi respektive protein ($n = 15$).

Transtyretein – förändring över tid

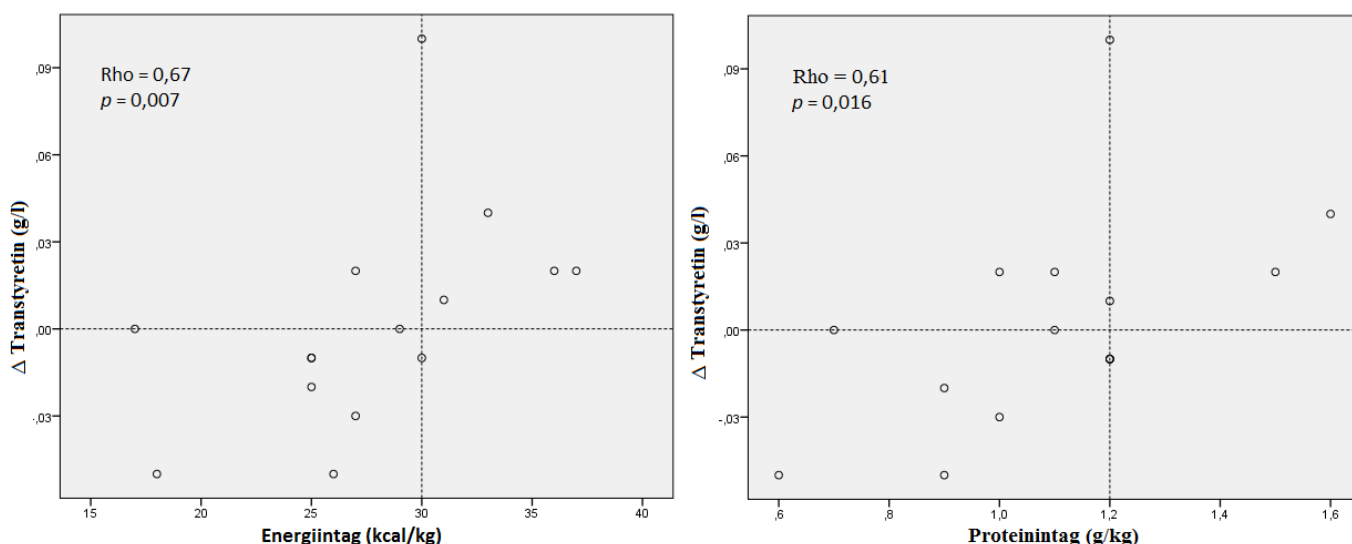
Transtyretein samlades in vid två tillfällen med i genomsnitt 15 dagars mellanrum. Medelskillnaden mellan de två provtagningstillfällena var 0,002 g/l med en spridning mellan -0,05 g/l till + 0,1 g/l. Relaterat till antalet dagar mellan provtagningarna fanns på individnivå en förändring mellan -0,04 g/l till + 0,05 g/l per vecka. Skillnaden över tid illustreras i Figur 6 via Bland Altman plot. Linjen i mitten representerar medelvärdet av differensen mellan de två provtagningarna. De två övriga linjerna anger gränserna för samstämmighetsintervallet, motsvarande medelvärde $\pm 1,96$ standardavvikelser. Endast en individs skillnad i transtyretein avvek från intervallet. Denna individ hade högst uppmätt CRP, störst skillnad i CRP mellan första och andra provtagningstillfället samt störst procentuell viktförlust, både sex månader och en vecka före dietistbesöket. Gruppens medelvärde för skillnaden mellan prov ett och två skiljde sig inte signifikant från 0.



Figur 6. Bland Altman plot för skillnad i transtyretein över tid ($n = 15$). Signifikansanalys via student t -test ($p = 0,84$) och linjär regression ($p = 0,12$) ($n = 15$).

En signifikant positiv korrelation påvisades mellan både energi- och proteinintag avseende förändring i transtyretin över tid (Figur 7 och Tabell 3). I spridningsdiagrammet för energiintag och förändring i transtyretin noterades en avvikande observation. Denna individ hade ökat i transtyretin trots energiintag under 30 kcal/kg/dygn. Individens proteinintag motsvarande emellertid 1,5 g/kg/dygn. Liknande observation kunde göras i spridningsdiagrammet för proteinintag och förändring i transtyretin. Där noterades två individer med ökning i transtyretin trots proteinintag motsvarande 1,0 och 1,1 g/kg. Energiintaget för dessa två individer motsvarade 36 respektive 37 kcal/kg. För de individer vars intag av protein understeg 1,2 g/kg samtidigt som energiintaget var ≤ 30 kcal/kg, hade transtyretin minskat mellan provtagningarna.

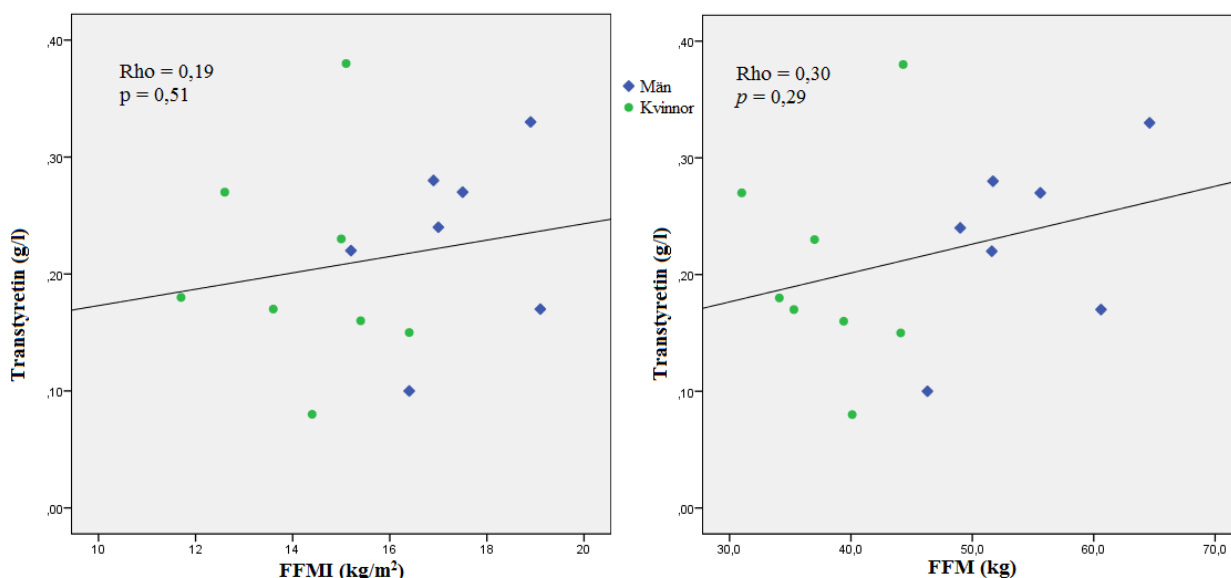
Regressionsanalys visade en tendens till signifikant positivt samband mellan intag av energi och skillnad i transtyretin över tid ($p = 0,053$). Sambandet mellan förändring i transtyretin och proteinintag var signifikant ($p = 0,032$). Efter justering för CRP kvarstod dock inget av sambanden. Ett signifikant samband fanns däremot mellan energiintag och förändring i transtyretin när individer med CRP >15 mg/l exkluderades ur analysen ($p = 0,008$). En tendens till signifikant samband sågs även avseende proteinintaget, även med justering för CRP som konfunder ($p = 0,052$).



Figur 7. Samvariation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho, mellan förändring i transtyretin över tid och intag av energi respektive protein ($n = 15$).

Kroppssammansättning

Medianvärdet för FFMI i studiepopulationen motsvarade 15,4 kg/m², med lägsta och högsta värde mellan 11,7 – 19,1 kg/m². Sex personers FFMI understeg gällande referensvärde, varav fyra även hade ett lågt transtyretin. FFMI under referensvärde var vanligare bland kvinnor, 50,0 % jämfört med 28,6 % för män. Det fanns ingen signifikant skillnad i medelvärde av transtyretin mellan de individer vars FFMI var över respektive under aktuell referens ($p = 0,13$). Varken FFMI eller FFM korrelerade med transtyretin (Figur 8). Uppdelat utifrån kön ökade korrelationen med transtyretin för både FFMI och FFM hos männen, men uppnådde inte en signifikant nivå (Figur 9). Hos kvinnorna kunde ingen korrelation påvisas (Figur 9).



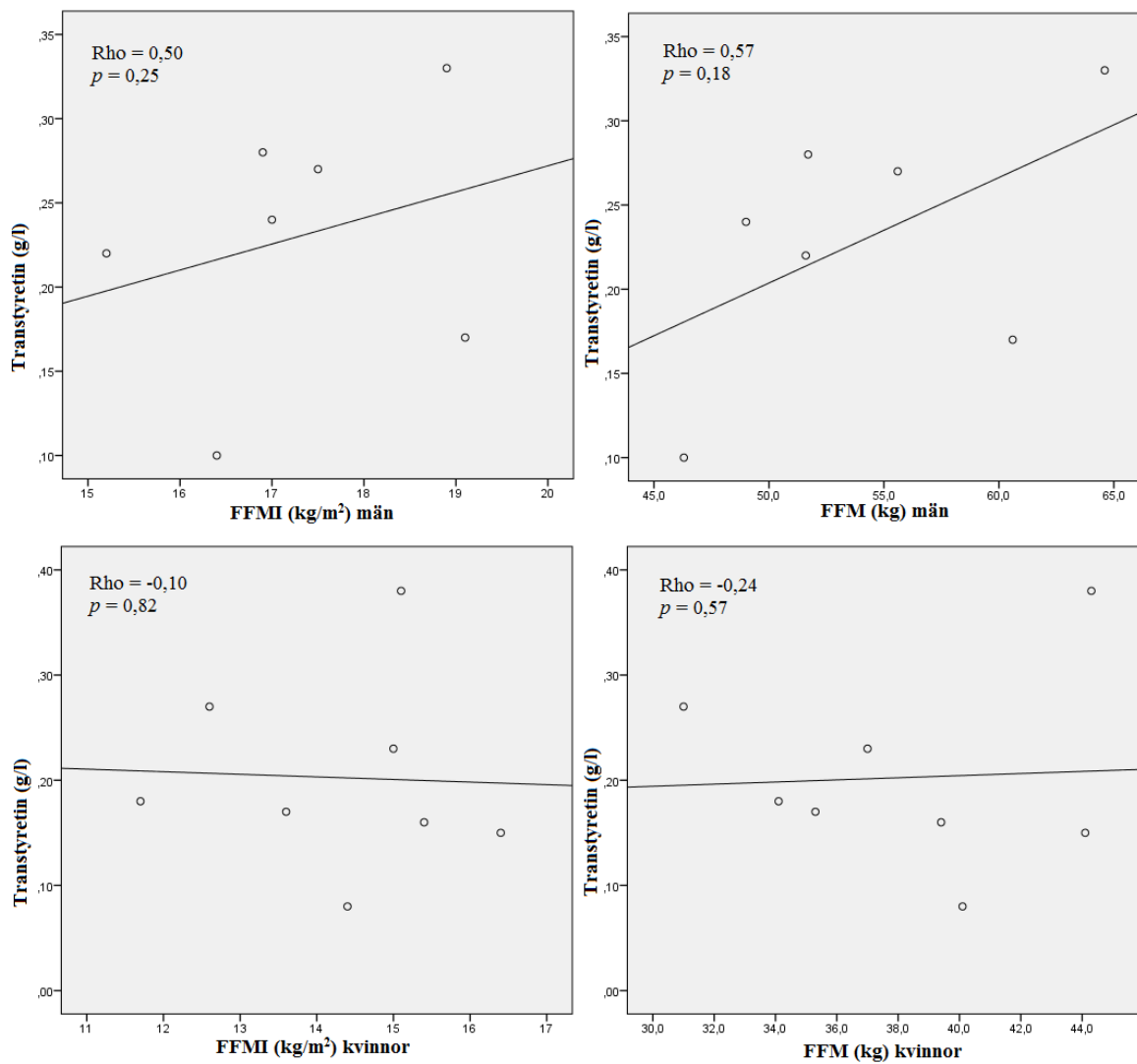
Figur 8. Samvariation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient Rho , mellan transtyretin och fettfri massa-index, FFMI, respektive fettfri massa, FFM ($n = 15$).

Vid gruppering av FFMI, över respektive under aktuellt referensvärde, fanns en tendens till signifikant samband med transtyretin. Efter justering för CRP som enda identifierad konfunder blev detta samband starkare, men uppnådde fortfarande inte signifikans (Tabell 4). Resultaten indikerade ett högre transtyretin vid FFMI över referensvärde, 0,28 g/l jämfört med 0,21 g/l. Statistisk signifikans noterades vid exkludering av individer med CRP > 15 mg/l ($p = 0,028$). Detta samband kvarstod efter justering för konfunders i form av CRP och i denna modell även energiintag (regressionskoefficient = 0,128 (0,082 – 0,175), intercept = 0,449 (0,365 – 0,534), justerad $R^2 = 0,95$, $p = 0,001$).

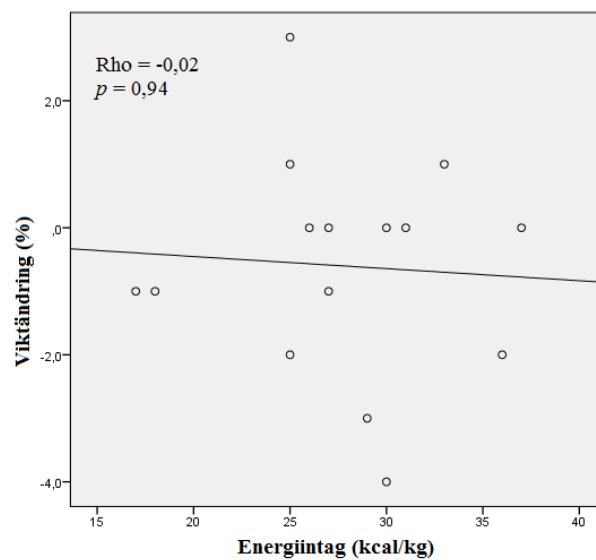
Viktförändring

En signifikant förändring av kroppsvikt under de senaste sex månaderna rapporterades i studiepopulationen ($p < 0,01$). Samtliga sex individer som hade lågt FFMI hade också minskat i vikt de senaste sex månaderna, varav viktreduktionen översteg 5 % hos fyra personer. Ingen signifikant korrelation kunde dock påvisas mellan kroppssammansättning och viktförändring, varken den senaste veckan eller sex månader inför dietistbesöket. Förändringen i vikt korrelerade inte heller med det energiintag som rapporterades vid dietistbesöket (Figur 10).

Viktförändring de senaste sex månaderna korrelerade med både transtyretin och CRP (Tabell 3). Samtliga individer med CRP > 15 mg/l hade minskat mer än 5 % i vikt det senaste halvåret. Vid justering för CRP fanns inget samband mellan transtyretin och viktförändring, varken den senaste veckan eller inom sex månader före dietistbesöket ($p = 0,41$ respektive 0,13).



Figur 9. Samvariation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho , mellan transthyretin och fettfri massa-index, FFMI samt fettfri massa, FFM, för män ($n = 7$) respektive kvinnor ($n = 8$).



Figur 10. Korrelation enligt Spearmans rangkorrelationskoefficient, Rho , mellan procentuell viktförändring under föregående vecka och energiintag vid dietistbesök. ($n = 15$).

Tabell 4. Regressionsanalys av samband mellan transtyretin vid dietistbesök och CRP, proteinintag, energiintag samt FFMI. Regressionskoefficient med 95 % konfidensintervall inom parentes.

	P-CRP (mg/l) (n = 15)	Energiintag (kcal/kg) (n = 15)		Proteinintag (g/kg) (n = 15)		FFMI (under referens) (n = 15)	
	Ojusterad ¹	Ojusterad ¹	Justerad ²	Ojusterad ¹	Justerad ²	Ojusterad ¹	Justerad ²
P-transtyretin (g/l)	-0,002 (-0,004 – 0,00)	-0,002 (-0,011 – 0,006)	-0,008 (-0,015 – -0,001)	-0,002 (-0,190 – 0,187)	-0,042 (-0,207 – 0,123)	0,076 (-0,011 – 0,162)	0,070 (-0,003 – 0,143)
P-CRP (mg/l)	-		-0,003 (-0,005 – -0,001)		-0,003 (-0,005 – 0,000)		-0,002 (-0,004 – 0,000)
Kön (man)	-		-0,081 (-0,156 – -0,005)		-0,045 (-0,128 – 0,039)		-
Intercept	0,254 (0,201 – 0,307)	0,279 (0,033 – 0,525)	0,529 (0,296 – 0,762)	0,217 (0,006 – 0,428)	0,330 (0,126 – 0,533)	0,170 (0,103 – 0,237)	0,210 (0,144 – 0,277)
R² (Justerad)³	0,31	0,02	0,60 (0,49)	0,00	0,40 (0,26)	0,22	0,49 (0,41)
p - värde	0,032*	0,58	0,034*	0,99	0,59	0,082	0,059
¹ Sambandsanalys via enkel linjär regression, ojusterad modell ² Multivariabel regression med konfounders inkluderade i analysen ³ Förklaringsgrad (förklaringsgrad justerad för antal ingående variabler) P-CRP = C-reaktivt protein i plasma vid dietistbesök, FFMI = Fettfri massa-index							

ESPENs diagnoskriterier för malnutrition

Utifrån ESPENs diagnoskriterier från år 2015 bedömdes sex (40 %) individer vara malnutrierade. Fyra (67 %) av dessa hade även lågt transtyretin. Endast en individ ansågs malnutrierad utifrån att BMI understeg 18,5 kg/m². Övriga individer diagnostiserades på grund av viktförlust, över 5 % de senaste tre månaderna eller över 10 % under odefinierad tid, i kombination med för lågt BMI alternativt FFMI. Samtliga individer som bedömdes vara malnutrierade hade också ett FFMI under gällande referensvärde. Det fanns en korrelation mellan FFMI och inaktivitet samt mellan inaktivitet och malnutrition (Tabell 3). En tendens till signifikant högre transtyretin sågs bland de som inte var malnutrierade med ett medelvärde motsvarande 0,25 g/l jämfört med 0,17 g/l för de som var malnutrierade ($p = 0,082$).

I Tabell 5 redovisas fördelningen mellan de som klassats som malnutrierade eller inte enligt ESPENs diagnoskriterier och P-transtyretin under respektive över 0,20 g/l. Ingen signifikant skillnad sågs i fördelning vid analys av hela studiegruppen ($p = 0,32$). När hänsyn togs till CRP genom att endast inkludera de tio individer med CRP < 15 mg/l sågs dock en signifikant skillnad i fördelning mellan grupperna. De som var malnutrierade tenderade till att ha ett lågt transtyretin (Tabell 5).

Testets tillförlitlighet

Vid analys av samtliga individer var sensitiviteten, andel malnutrierade med lågt transtyretin, 67 %. Även specificiteten, andel icke-malnutrierade med normalt transtyretin, var 67 %. Exkludering av de fem individer vars CRP översteg 15 mg/l gav både högre sensitivitet och specificitet, 75 % respektive 100 %. Även det positiva och negativa prediktionsvärdet steg vid exkludering av personer med CRP > 15 mg/l (Tabell 5).

Tabell 5. Fishers exakta test för samband mellan malnutrition enligt ESPENs diagnoskriterier och transtyretin i plasma under respektive över referens 0,20g/l.

	Alla individer (n = 15)			Individer med CRP < 15 mg/l (n = 10)		
Transtyretin	Malnutrition	Icke malnutrition	Totalt (%)	Malnutrition	Icke malnutrition	Totalt (%)
< 0,20 g/l	4	3	7 (46,6)	3	0	3 (30)
> 0,20 g/l	2	6	8 (63,4)	1	6	7 (70)
Totalt (%)	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (100)	4 (40)	6 (60)	10 (100)
Sensitivitet ¹	67 (29 – 100)			75 (40 – 100)		
Specificitet ¹	67 (36 – 97)			100		
PPV ²	43			100		
NPV ²	75			86		
p-värde	0,32			0,033		

¹ procent och 95 % konfidensintervall inom parentes.

² procent

CRP = C-reaktivt protein, PPV = positivt prediktionsvärde, NPV = negativt prediktionsvärde.

Diskussion

Sammanfattning av resultat

Malnutrition är vanligt vid kolorektalcancer, liksom övervikt och förlust av muskelmassa utan samtidig större vikt förlust. Bedömning av nutritionsstatus kan då vara missvisande och risk för att förbise malnutrierade individer föreligger. Biomarkörer som transtyretin kan eventuellt vara en hjälp när mätning av kroppssammansättning inte går att tillämpa.

Resultaten i denna studie tyder på att det finns en viss korrelation mellan intag av energi och protein och förändring i transtyretin över tid. Ett visst samband mellan transtyretin och fettfri massa-index verkar också föreligga. Individer som anses malnutrierade enligt ESPENs diagnoskriterier har till synes lägre transtyretin jämfört med icke malnutrierade. Dessa samband påvisades dock endast vid CRP under 15 mg/l då en starkare relation verkar finnas mellan transtyretin och CRP.

Resultatdiskussion

Transtyretin vid kolorektalcancer

I den aktuella studien hade 46,7 % av individerna transtyretin under referens, motsvarande 0,20 g/l. Medelvärdet var 0,22 g/l med en spridning mellan 0,08 – 0,38 g/l. Fujii et al. (50) redovisade i en tidigare studie avseende kolorektalcancer lågt transtyretin hos 35 % av individerna och ett medelvärde på 0,25 g/l. Här användes istället 0,22 g/l som cut-off. Åldersmässigt var spridningen större, mellan 32 – 89 år. Majoriteten av individerna i Fujiis studie var också män (50). Då referensvärdena anses skilja sig mellan män och kvinnor samt sjunker efter 60 år (30) kan ålder och könsfördelning förklara de noterade skillnaderna. Medelvärdet i den aktuella studien var däremot något högre än vad som observerades i en annan studie avseende kolorektalcancer. Där hade dock en del individer redan genomgått behandling när mätningarna gjordes, vilket sannolikt kan ha påverkat nutritionsstatus och därmed nivåer av transtyretin (51).

Finns det ett samband mellan transtyretin och intag av energi respektive protein?

Negativt samband påvisades mellan energiintag och transtyretin, vilket var signifikant efter justering för CRP och kön. Ett negativt samband sågs även mellan transtyretin och proteinintag. Via spridningsdiagrammen tydliggörs att de observerade värdena för intag av energi respektive protein är kraftigt utspridda relaterat till regressionslinjen, vilket tyder på svaga samband.

Medelintaget av energi var 27 kcal/kg. Motsvarande nivåer har tidigare observerats i denna patientgrupp i både Norge och Kanada (52). Utifrån resultatet i studien som denna uppsats beskriver skulle en ökning i energiintaget från 25 kcal/kg till 30 kcal/kg innebära en reduktion av transtyretin med 0,04 g/l. Detta går emot tidigare forskning som tvärtom visat att transtyretin sjunker vid otillräckligt intag av energi och protein (25 – 32, 53). I en studie med liknande design påvisades ett signifikant positivt samband med transtyretin för både energi- och protein-intag, oberoende av CRP (27). Studiepopulation utgjordes inte av individer med cancer-sjukdom, men hade liknande inflammationspåslag och matchade den aktuella studien avseende BMI. En liten skillnad noterades avseende energiintag som var 25 kcal/kg. Inga uppgifter redovisades för proteinintag (27).

Likaså Guerra et al. (54) såg signifikant högre nivåer av transtyretin när individer med cancer i matstruppen intog tillräckliga mängder energi och protein jämfört med när intaget var otillräckligt. Det framgår dock inte vilka andra faktorer som tagits hänsyn till vid tolkning av data. Åldern var betydligt lägre, i genomsnitt 60 år, men i övrigt är det svårt att bedöma om studierna var jämförbara (54).

En förklaring till att resultaten inte matchar tidigare studier kan vara att det rapporterade intaget av energi och protein inte stämmer med det verkliga. Över- eller underrapportering kan ha lett till felaktiga värden, men intaget kan också ha förändrats dagarna före kostanamnesen. Energiintaget korrelerade inte med den observerade viktförändringen, varken under den senaste veckan eller sex månader före dietistbesöket. Detta tyder på att det rapporterade intaget av energi inte speglar den senaste periodens intag. För de individer som tidigare ätit för lite och förbättrat intaget de senaste dygnen finns en risk att transtyretin inte hunnit stiga över referens. Enligt tidigare studier kan en ökning i transtyretin med 0,04 g/l per vecka förväntas vid adekvat intag av protein och energi (32), vilket även de aktuella resultaten tyder på. Motsatt anges att transtyretin sjunker efter tre dagars otillräckligt intag och understiger nedre referensvärde inom en veckas tid vid svält eller fasta (55, 56). Om intaget tidigare varit adekvat, men försämrats de senaste dygnen kan transtyretin vara reducerat, men inte under referens än. Tolkningen av transtyretin påverkas således troligen av vilket utgångsläge individen haft, framförallt vid förbättrat intag då ett lågt värde till synes kan ta tid att återställa.

Transtyretin – förändring över tid

Av de studier som undersökt förhållandet mellan förändring av transtyretin över tid och intag av energi och protein har endast ett fåtal inriktats på individer med cancer. I den aktuella studien visade resultaten på en ökning i transtyretin vid adekvat intag av energi och protein. Likaså noterades en reduktion sedan föregående mätning när energi- eller proteinintaget understeg rekommenderad nivå på 30 kcal/kg respektive 1,2 g/kg. I en studie med fokus på uppnutriering av malnutrierade äldre sågs inget samband mellan varken transtyretin och viktförändring eller förbättring av energiintag (57). Studiepopulationen var något äldre än i den aktuella studien och utgjordes främst av medicinska diagnoser utan förekomst av cancer, vilket ger resultat som inte är helt överförbara. En svaghet med den studien var också att nutritionsintaget värderades utifrån om vikten hade ökat mer eller mindre än 5 % efter sex veckor. Viktförändring speglar om energiintaget varit adekvat, men säger ingenting om proteinintaget. Målet var att uppnå 1,2 g/kg/dygn, men om detta åstadkoms kan inte utläsas. Utebliven förbättring av transtyretin kan således ha berott på ett otillräckligt intag av protein. Samtidigt sågs en stark negativ korrelation mellan transtyretin och CRP ($r = -0,65$ $p < 0,001$) (57). Liknande siffror har tidigare presenterats vid kolorektalcancer (58). Detta bekräftas också i den aktuella studien där ett signifikant samband mellan transtyretin och CRP kunde påvisas.

Gunnarsson et al. (59) undersökte förändring av leverprotein mellan två grupper med högt respektive lågt oralt energiintag efter ortopedisk kirurgi. Fem dagar postoperativt hade transtyretin sjunkit signifikant hos båda grupperna. Ingen skillnad fanns mellan grupperna. Slutsatsen som drogs var att transtyretin inte var en användbar markör för nutritionsstatus kort efter kirurgi. Energiintaget var signifikant högre i den ena gruppen. Dock anges energiintaget som kcal/dygn, vilket gör det svårt att bedöma om intaget verkligen var adekvat eller inte. En spridning mellan 420 – 2329 kcal/dygn och en medelvikt kring 65 kg i gruppen med högt energiintag signalerar att intaget kan ha varit inadekvat även för dessa individer (59). Detta kan förklara utebliven förbättring av transtyretin. En annan viktig faktor att inkludera i bedömningen är att CRP hade stigit i båda grupperna, vilket åter igen indikerar att transtyretin är nära kopplat till CRP.

Bauer et al. (60) studerade förändring i transtyretin hos kritiskt sjuka under intensivvård. Signifikant större ökning i transtyretin påvisades bland de som gavs 25 kcal/kg via en kombination av enteral och parenteral nutrition jämfört med 15 kcal/kg via enteral nutrition kombinerat med parenteral vätska under sju dagar. En samtidig reduktion av CRP noterades, men denna förändring skiljde sig inte signifikant mellan grupperna (60). En viktig aspekt är att parenteral nutrition påverkar metabolismen på ett annat sätt jämfört med nutrition som tillförs via tarmen (61). Det kan därför finnas andra möjliga orsaker till skillnaden i transtyretin. En annan viktig synpunkt är att energi- och proteinbehov vid intensivvård inte är fastställt (30). Det är därför svårt att bedöma om tillförseln låg på en lämplig nivå för samtliga individer.

Davies et al. (62) genomförde en studie liknande Bauers, men med enbart enteral nutrition. Studiepopulationen innefattade bland annat individer med cancer. Generellt var BMI högre och åldern lägre jämfört med i den aktuella studien. Inget samband mellan tillförd energi och förändring i transtyretin påvisades. Däremot sågs en tendens till signifikant större ökning i transtyretin bland de vars proteinintag ansågs adekvat, motsvarande 0,9 – 2,5 g/kg/dygn. Noteras bör att energiintaget ansågs adekvat om det motsvarade minst 60 % av uppskattat behov. Detta kan vara en trolig förklaring till att transtyretin inte ökade. En signifikant negativ korrelation påvisades också här mellan förändring i transtyretin och CRP ($r = -0,544$, $P < 0,001$), vars nivå var jämförbar med den aktuella studien (62).

En intressant observation som gjordes i den aktuella studien var att proteinintaget till synes kompenserade för ett något lågt intag av energi och på så sätt gav en förbättrad nivå av transtyretin. I Figur 7 kan noteras att transtyretin hade stigit hos en individ trots att energiintaget var 27 kcal/kg och därmed understeg rekommendationen på 30 kcal/kg. Samma individ hade ett intag av protein motsvarande 1,5 g/kg. En förklaring till ökningen i transtyretin kan vara att överskjutande mängd protein utnyttjats som energi (61). I samma figur kan också utläsas att två individer hade en ökning i transtyretin trots proteinintag under 1,2 g/kg. Energiintaget för dessa två individer var klart över 30 kcal/kg. Rekommendationerna avseende optimalt proteinintag vid cancer är inte helt fastställda (9). En förklaring kan således vara att ett proteinintag kring 1,0 g/kg är tillräckligt under förutsättning att energibehovet tillgodoses. Signifikant samband mellan förändring i transtyretin och intag av energi påvisades och en trend till signifikans sågs även avseende proteinintag. Detta gällde dock endast vid CRP < 15 mg/l. Vid större inflammationspåslag än så förklaras troligen förändringen i transtyretin av att levern prioriterar syntes av CRP framför transtyretin.

Finns det ett samband mellan transtyretin och fettfri massa-index?

Majoriteten av de som drabbas av kolorektalcancer är över 65 år (1). Nedbrytningen av muskelmassa är då accelererad och risken för sarkopeni förhöjd (8, 11). Bedömning av kroppssammansättning i denna patientgrupp är därför högst aktuell. Totalt 40 % av studiepopulationen bedömdes ha ett FFMI under referens. Liknande siffror har tidigare visats vid kolorektalcancer i en norsk studie av Ræder et al (63). DEXA som anses vara förstahandsmetod för bedömning av kroppssammansättning visade lågt FFMI hos 33 % av individerna i Ræders studie. Med helkroppsb-BIA varierade resultaten mellan 26 – 35 %, beroende på vilken ekvation som användes. Resultaten stämde bäst överens när beräkningar gjordes enligt den ekvation som mätinstrumentets tillverkare hade tagit fram eller valt ut. Samma referens-värden som i den aktuella studien användes för att bedöma FFMI (63).

Korrelation mellan transtyretin och kroppssammansättning har tidigare påvisats inom njurmedicin (64 – 67). Dessa resultat är inte helt överförbara till den aktuella studiepopulationen, men vid cancer har endast ett fåtal studier undersökt detta samband, varav inga inom kolorektalcancer har identifierats. En signifikant korrelation har tidigare visats mellan FFMI och transtyretin bland äldre individer med varierande diagnoser. Analysen justerades dock inte för kön, vilket kan vara missvisande då referensvärdena för FFMI skiljer sig mellan män och kvinnor. Ingen hänsyn togs heller till inflammation (68). I den aktuella studien fanns en signifikant korrelation mellan kön och FFM respektive FFMI där resultaten indikerade lägre andel fettfri massa bland kvinnor. Även inaktivitet var till synes vanligare bland kvinnor och korrelerade även med FFM och FFMI. När FFMI grupperades utifrån könsspecifika referensvärden sågs ingen korrelation mellan varken kön eller inaktivitet. Sannolikt förklaras kopplingen mellan inaktivitet och FFMI av kön. När FFMI grupperas försvinner könsskillnaden och därmed också sambandet med inaktivitet.

Utifrån resultaten i denna studie kunde ingen korrelation påvisas mellan kroppssammansättning och transtyretin, varken i helgrupp eller uppdelat utifrån kön. Vid gruppering av FFMI och justering för CRP noterades däremot en tendens till signifikant samband mellan transtyretin och FFMI. Vid exkludering av individer med CRP > 15 mg/l uppnådde sambandet signifikant nivå ($p = 0,001$). Detta ger stöd åt Ingenbleek och Bernsteins (31) hypotes om att transtyretin sjunker vid reducerad muskelmassa oavsett om orsaken är inflammation eller inadekvat näringsintag. Noteras bör dock att CRP

generellt var lågt i studiepopulationen, högst uppmätt värde var 50 mg/l. Det kan därför inte uteslutas att kraftigare inflammationspåslag hade haft större inverkan på resultaten. Den kliniska relevansen är också tveksam då resultaten visar ett genomsnittligt intercept på 0,21 g/l respektive 0,45 g/l vid analys av hela studiegruppen respektive vid CRP < 15 mg/l. Även vid FFMI under referens skulle då transtyretin vara över nedre referens. De gränser som tidigare föreslagits som indikation på låga muskeldepåer vid tillstånd utan inflammation, d.v.s. transtyretin < 0,11 g/l, skulle troligen inte hitta individer med lågt FFMI förrän i ett senare skede.

Slaviero et al. (69) kunde inte se något samband mellan fettfri massa och transtyretin vid avancerad cancersjukdom. Fettfri massa bedömdes då som procent av den totala kroppsvikten. Jämfört med den aktuella studien var åldern lägre och BMI betydligt högre, motsvarande övervikt enligt WHOs klassificering. Högre sjukdomsgrad och pågående onkologisk behandling i Slavieros studie kan också ha påverkat resultaten via metabola effekter samt en högre förekomst av inflammation (69).

Som tidigare nämnts noterades ett starkt negativt samband mellan CRP och transtyretin, där en ökning i CRP med endast 10 mg/l skulle innebära en reduktion av transtyretin med 0,02 g/l. CRP är en markör för inflammation, ett tillstånd då omfördelning av vätska i kroppen ofta förekommer. Övervätskning, OH, beror till stor del på ökad kärlpermeabilitet, vilket medför läckage av ICW till ECW (25, 61). Vid normala vätskeförhållanden i kroppen består den fettfria massan av ca 70 % vatten, vilket övervägande utgörs av ICW. OH däremot består till största del av ECW (70). Plasma är en del av ECW och övervätskning kan på så sätt sänka koncentrationen av transtyretin i plasma (30). Övervätskning skulle alltså leda till underskattning av både transtyretin och FFMI och därigenom kunna påverka resultaten. Individer med normalt FFMI skulle därmed ha låga värden avseende transtyretin. I denna studie korrelerade inte övervätskning med någon annan variabel och identifierades inte som konfounder vid analys av grupperat FFMI. Detta tyder på att den studerade populationen inte hade någon nämnvärd obalans av vätska med påverkan på resultaten.

Har individer som anses vara malnutrierade enligt ESPENs diagnoskriterier även låga nivåer av transtyretin?

Subjectiv Global Assessment, SGA, är en screeningmetod för malnutrition som bygger på en samlad bedömning av faktorer som viktförändring, näringsintag, symptom från mag-/tarmkanalen, förlust av muskelmassa och förekomst av ödem. Metoden togs från början fram för att bedöma nutritionsstatus inför mag-/tarmkirurgi och har tidigare rapporterats vara en god hjälp för att förutse komplikationer vid kolorektal-kirurgi. SGA klassificerar riskindivider i tre kategorier; välnärd, måttligt undernärd eller kraftigt undernärd (71). Wu et al. (71) jämförde transtyretin mellan dessa olika kategorier vid gastrointestinal cancersjukdom och fann signifikant lägre nivåer bland undernärda individer jämfört med välnärda (71). Detta bekräftas av både Pan et al. (31) avseende cancer i matstrupen och av Unal et al. (53) i en studie på öron-, näsa-, halscancer där signifikant lägre transtyretin sågs hos malnutrierade individer klassade enligt SGA (53). Även i den aktuella studien sågs en tendens till signifikant lägre transtyretin bland de som klassats som malnutrierade.

60 % av studiepopulationen hade minskat mer än 5 % i vikt inom de senaste sex månaderna och totalt 40 % klassades som malnutrierade. Utifrån BMI var dock endast en individ underviktig. Barbosa et al. (72) undersökte förekomst av malnutrition hos en studiepopulation som i stor utsträckning liknade den aktuella studiens. I Barbosas studie bedömdes 36 % vara malnutrierade enligt SGA och 39 % hade minskat i vikt de senaste sex månaderna (72). Lopes et al. (6) visade liknande siffror, 56 %, avseende viktförlust i en studie om nutritionsstatus före och efter kolorektalcancer-kirurgi (6). Trots detta klassades endast 8 % av individerna i Lopes studie som malnutrierade enligt SGA. Förlusten av fettfri massa var signifikant liksom skillnaden i andel fettfri massa mellan välnärda och malnutrierade individer. BMI var betydligt högre i Lopes studie jämfört med den aktuella studien, motsvarande övervikt enligt WHOs klassificering (6). Varken i Lopes eller den aktuella studien påvisades någon korrelation mellan viktförändring och kroppssammansättning respektive malnutrition, trots att den

aktuella studiepopulationen huvudsakligen var normalviktig. I en studiepopulation med nyupptäckt cancer i matstrupen sågs inget samband mellan viktförlust och transtyretin. Istället tydde resultaten på en koppling mellan CRP och viktförlust (73). Enbart uppgifter om viktförändring eller BMI är till synes inte tillräckligt för att upptäcka individer med risk för eller redan etablerad malnutrition.

Förutom BMI och viktförlust inkluderar ESPENs diagnoskriterier även bedömning av fettfri massa (9). I en nyligen publicerad valideringsstudie av Rondel et al. (74), med bland annat onkologiska patienter, bekräftades fördelen med att inkludera FFMI vid bedömning av malnutrition. Signifikant fler individer med malnutrition identifierades när FFMI ingick och ESPENs metod var den enda som korrelerade med både kort- och långsiktig överlevnad (74). Sánchez-Rodríguez et al. fann ett signifikant samband mellan sarkopeni och malnutrition definierat enligt ESPENs diagnoskriterier vid en geriatrisk rehabiliteringsenhet (75). Guerra et al. (76) visade relation mellan diagnoskriterierna och antal vård dagar i en population som inkluderade både medicinska och kirurgiska diagnoser. Samtliga av dessa tre studier använde BIA vid mätning av FFMI (74 – 76). Till dags dato har inga tidigare studier undersökt sambandet mellan transtyretin och malnutrition enligt ESPENs diagnoskriterier.

Av de som bedömdes malnutrierade i den aktuella studien hade alla utom en individ en kombination av viktförlust över 5 % och FFMI under referens. Inget samband kunde ses mellan malnutrition och transtyretin vid analys av hela studiepopulationen. Vid exkludering av individer med CRP > 15 mg/l noterades emellertid ett signifikant samband. Detta tyder på att transtyretin kan vara en god hjälp till att identifiera malnutrition hos individer utan samtidigt inflammatoriskt påslag.

Devoto et al. (56) har också visat att transtyretin kan användas för bedömning av malnutrition inom slutenvård. Även om Devotos studiepopulation inte enbart utgjordes av individer med cancer var förekomsten av inflammation stor och CRP högre jämfört med den aktuella studien. För bedömning av malnutritionsrisk användes dock ett instrument som innefattar inflammatoriska parametrar, vilket kan förklara varför metoden stämde väl överens med transtyretin trots inflammation (56).

Tillförlitlighet vid bedömning av malnutrition

Tu My et al. (77) har tidigare jämfört transtyretin med olika screeningmetoder för malnutrition hos individer med kolorektalcancer. Som referensvärde för lågt transtyretin användes 0,20 g/l. SGA visade högst sensitivitet med samtidig hög specificitet. Författarna rekommenderade dock ett annat verktyg, the Malnutrition Universal Screening Tool, MUST, som visar hög överensstämmelse med SGA, men som kräver mindre utbildning och är ekonomiskt fördelaktigt att genomföra (77). MUST har tidigare visat enighet med ESPENs diagnoskriterier i en retrospektiv studie av Poulia et al. (78). Studiepopulationen var dock yngre och hade generellt högre BMI jämfört med den aktuella studien. En stor begränsning var också att bedömning av malnutrition endast gjordes utifrån BMI och viktförlust då inga uppgifter om FFMI fanns tillgängliga (78).

SGA	sensitivitet = 72 %	specificitet = 81 %
MUST	sensitivitet = 64 %	specificitet = 60 %

Jämfört med Tu My et al. (77) visade den aktuella studien liknande resultat för sensitivitet och specificitet, 67 % för vardera, vid jämförelse av transtyretin med ESPENs diagnoskriterier avseende bedömning av malnutrition. Med andra ord missades 33 % av malnutrierade individer genom att utgå från transtyretin över och under 0,20 g/l. Samtidigt var endast 43 % av de med lågt transtyretin verkligen malnutrierade. Testet visade därmed låg tillförlitlighet där resultaten snarare kunde härledas till slumpen än ett samband mellan transtyretin och malnutrition. Både sensitivitet och specificitet ökade vid analys av individer med CRP < 15 mg/l. Även positivt prediktivt värde steg från 43 % till 100 %. Alla med lågt transtyretin var därmed också malnutrierade. Med 100 % specificitet behandlas inga individer i onödan, men med 75 % sensitivitet skulle 25 % av de med malnutrition fortfarande förbises. I kombination med en enklare klinisk bedömning skulle transtyretin sannolikt kunna vara en god hjälp till att bedöma malnutrition på individnivå, men endast vid CRP < 15 mg/l.

Förhållandet mellan sensitivitet och specificitet påverkas av vilket värde som används som cut-off (48). Detta referensvärde har skiftat mycket mellan studier och beroende på vilket samband som undersökts (31, 56). För bedömning av malnutrition anger Delliëre et al. (30) 0,20 g/l som lämplig cut-off för vuxna. Då normala nivåer av transtyrelin är lägre hos äldre rekommenderas emellertid 0,15 g/l som nedre referensvärde för individer över 60 år (30). I denna studie användes 0,20 g/l som referensvärde för lågt transtyrelin. Med 0,15 g/l som cut-off skulle sensitiviteten minskat, vilket hade lett till att färre individer som verkligen var malnutrierade skulle ha identifierats via transtyrelin. Avseende malnutrition är hög sensitivitet viktigare än hög specificitet. Hög sensitivitet innebär att låga nivåer av transtyrelin identifierar de som verkligen är malnutrierade. Vid samtidigt låg specificitet skulle i detta fall några individer klassas som malnutrierade utan att egentligen vara det. Det ger dock större konsekvenser att inte behandla malnutrition än att ge nutritionsbehandling till individer som egentligen är välnärda, även om insatserna kan anses överflödiga. Nutritionsbehandling föregås i de flesta fall av en bedömning via dietist som avgör vilka insatser som är lämpliga i varje individuellt fall. De som inte är eller riskerar att bli malnutrierade skulle sannolikt identifieras vid denna bedömning. Således är ett för högt referensvärde för transtyrelin att föredra framför ett för lågt.

Transtyrelin och välbefinnande

Ett samband mellan transtyrelin och livskvalitet har tidigare identifierats vid kolorektalcancer. Lågt transtyrelin korrelerar med förstoppning, nedsatt aptit samt fatigue, en form av extrem fysisk eller mental trötthet (51). I den aktuella studien noterades en signifikant samvariation mellan aktivitetsnivå och transtyrelin, där samtliga individer som var aktiva mindre än 150 min/vecka hade lågt transtyrelin. Ett negativt förhållande sågs också mellan aktivitet och CRP. Detta skulle kunna tolkas som att de med högre sjukdomsgrad inte klarar att vara tillräckligt aktiva. Samtidigt har dessa individer sannolikt svårare för att bibehålla både näringsintag och fettfri massa på en optimal nivå. Även om transtyrelin inte speglar det absoluta intaget av energi och protein utan är sänkt till följd av inflammationspåslag bör ha i åtanke att en individ med lågt transtyrelin sannolikt har eller kommer att få en påverkan på matintaget och att det därför kan föreligga en ökad risk för att utveckla malnutrition. Avvikande transtyrelin bör därmed inte oavkortat leda till nutritionsinsatser, men i alla fall indikera ett behov av regelbunden uppföljning och bedömning av nutritionsstatus.

Nutritionsbehandlingsprocessen, NCP

Nutritionsbehandling vid kolorektalcancer bör följa Nutritionsbehandlingsprocessen, NCP, som beskriver dietistens arbetsprocess. NCP innebär en strukturerad utredning av aktuellt nutritions-tillstånd, vilket leder fram till en nutritionsdiagnos och beslut om lämpliga nutritionsåtgärder. Dessa insatser följs sedan upp och utvärderas regelbundet via förnyad nutritionsbedömning, diagnos och anpassade åtgärder (79). Vid CRP < 15 mg/l skulle transtyrelin kunna vara en del av NCP vid kolorektalcancer. Detta genom att indikera förekomst av lågt FFMI och malnutrition samt som hjälp för att utvärdera effekt av insatta åtgärder vid otillräckligt intag av energi och protein.

Tidigare identifierade konfounders

Tidigare studier har påvisat samband mellan transtyrelin och kön, ålder, BMI, njur- och leverpåverkan samt hyper- eller hypotyreoos. Inget av dessa samband har kunnat påvisas i den aktuella studien. I studien av Caccialanza et al. (27) var kön och BMI endast signifikant relaterat till transtyrelin vid CRP < 5 mg/l, vilket återigen tyder på att CRP har en stor effekt på transtyrelin. Ålder var däremot signifikant även vid inflammation. Fujii et al. (50) visade också en signifikant korrelation mellan transtyrelin och ålder. Åldersspannet var emellertid större jämfört med i den aktuella studien, där majoriteten var över 65 år. En förklaring kan alltså vara att spridningen i ålder var för liten för att en effekt på transtyrelin skulle kunna påvisas i den aktuella studien. I de studier som visat relation mellan BMI och transtyrelin (6, 8, 20, 77) redovisades högre medelvärden för BMI jämfört med den aktuella studien, där studiepopulationen huvudsakligen var normalviktig. Fördelningen mellan BMI-grupper kan därför ha varit otillräcklig för att påvisa korrelation. Då inga individer hade påverkad njur- eller leverfunktion eller konstaterad sköldkörtelrubbnings kunde detta inte utvärderas.

Metoddiskussion

Studiens styrkor och begränsningar

Denna studie var en form av förbättringsarbete inom en patientgrupp där nutritionsproblem ofta förekommer. Det är viktigt att regelbundet utvärdera befintliga rutiner utifrån nya kunskap för att kunna erbjuda bästa möjliga vård. Resultaten gav en indikation på värdet av att använda transtyretin som en del av nutritionsutredningen och utifrån det avgöra vilka åtgärder som är motiverade. Studien gjorde detta utan att kräva stora insatser, varken för individen eller ur ett ekonomiskt perspektiv. Förutom kostnadseffektiva var metoderna som användes möjliga att utföra i en klinisk vardag och gav enbart objektiv data som därmed inte påverkas av vem som tolkar resultaten.

Ytterligare en styrka med studien är att den är en av få som undersökt förhållandet mellan fettfri massa och transtyretin vid kolorektalcancer. Det är också den till synes första studie som granskat sambandet mellan transtyretin och malnutrition enligt ESPENs diagnoskriterier från år 2015. Således bidrar resultaten med ny kunskap inom området. Storleken, och därmed också resultatens tillförlitlighet, är dock begränsad. Fler studier av större omfattning krävs därför för att säkert kunna uttala sig om dessa samband och för att identifiera lämpliga referensvärden att utgå från vid bedömning.

Den största begränsningen är just det låga antalet deltagare. Vid små studier föreligger en stor risk för typ 2-fel, d.v.s. att urvalet är för litet för att uppnå statistisk signifikans och därmed korrekt förkasta en falsk nollhypotes (48). Studiepopulationens begränsade storlek, och därmed för låg power, kan alltså vara en anledning till att signifikanta samband inte kunde påvisas.

Få deltagare minskar också sannolikheten att studiepopulationen speglar den bakomliggande populationen. Det låga antalet deltagare berodde delvis på ett stort bortfall. Av de som var valbara deltog endast 60 %. De som uppgav anledning till varför de tackade nej till studien gjorde detta på grund av att de var i för dåligt psykiskt eller fysiskt skick för att ta sig till besöket. Ingen skillnad sågs avseende transtyretin och CRP som tecken på att de som inte deltog var mer sjuka än studiegruppen. Däremot fanns inga uppgifter om sjukdomssymptom eller viktförändring hos dessa individer. De som valde att delta kan därför ha mått bättre och därmed haft större utrymme till att vara aktiva och inta tillräckliga mängder protein och energi. Intresset för studien kan också varit större och motivationen till att komma till besöket högre, trots nedsatt allmäntillstånd. Bortfallsanalysen visade en signifikant skillnad avseende BMI och ålder mellan grupperna. Det finns därför en risk för att resultatet inte är helt representativt för den bakomliggande populationen.

Valda exklusionskriterier medför också begränsningar avseende generaliserbarheten. Studiepopulationen bestod endast av individer med normal vätskebalans, utan påverkan på hjärta, njurar eller sköldkörtel. Samtliga var svensktalande och få rökte eller hade diabetes. Resultaten är endast överförbara till en liknande population. Majoriteten av individerna var också normalviktiga och hade lägre BMI jämfört med bortfallet. Således fanns ingen möjlighet att bedöma nyttan med transtyretin vid övervikt och fetma. En längre rekryteringsperiod och därmed större studiepopulation skulle förmodligen resulterat i en större spridning avseende BMI.

Genom att samla in data vid två tillfällen istället för ett skulle mer tillförlitliga resultat ha kunnat uppnås, då jämförelser mellan mätningarna hade varit möjliga. Detta hade varit synnerligen intressant avseende förhållandet mellan förändring av transtyretin över tid och intag av energi respektive protein. Med denna patientgrupp hade det å andra sidan troligen varit svårt att genomföra flera datainsamlingar då ledtiderna enligt standardiserat vårdförlopp, SVF, är mycket korta (2). En stor andel av individerna påbörjar onkologisk behandling eller genomgår kirurgi kort efter diagnos, vilket tillför ytterligare faktorer med eventuell påverkan på resultatet. Ett studieupplägg där individer medvetet delas upp för adekvat eller otillräcklig tillförsel av energi och protein skulle inte vara etiskt korrekt att utföra på en redan skör patientgrupp.

Tvårsnittsstudier kan användas till att bedöma samvariation mellan olika variabler. Det är dock svårt att uttala sig om orsakssamband och så kallade skensamband kan förekomma. Risken för detta kan reduceras genom att kontrollera för konfounders (80). I denna studie testades tänkbara konfounders utifrån tidigare observerade samband och justering gjordes för faktorer med en signifikant påverkan på regressionskoefficienten. Denna avgränsning gjordes då endast ett begränsat antal justeringar kan göras vid små urval. Detta kan ha varit en för hård gräns som medfört att viktiga faktorer inte tagits med vid analyserna. Å andra sidan korrelerade flertalet identifierade konfounders med varandra och kan därmed anses vara indirekt justerade för.

Insamling av kostdata

Som för alla studier inom nutrition finns det risk för bias vid insamling av data. Olika metoder har olika felkällor, men en gemensam nämnare är att både över- och underrapportering av intag ofta förekommer. Vägld kostregistrering anses vara den metod som ger resultat närmast sanningen och är att föredra när intag ska jämföras med biokemisk data. Metoden är dock krävande för forskningspersonen, som också tenderar till att inta sundare livsmedel, utelämna mindre hälsosamma livsmedel i registreringen samt minska sitt totala energiintag (81).

Idag finns det tekniska hjälpmedel att tillgå för att minska belastningen för forskningspersonen. Till datorprogrammet Dietist Net Pro finns en tillhörande mobilapplikation där måltider enkelt kan registreras och sedan skickas till aktuell dietist för beräkning (82). Denna metod kräver dock tillgång till en smartphone, vilket inte kan förutsättas att alla har.

Här användes 48h-recall för att bedöma energi- och proteinintag. Metoden är kostnadseffektiv och kräver liten insats av individen. Det kan dock vara svårt att uppskatta mängden mat och dryck som intagits. I studien användes därför välbekanta hushållsmått och portionsguide med bilder för att underlätta bedömningen. Intaget påverkas inte vid en 48h-recall, men vad individen väljer att rapportera, och därmed kostdatan, kan påverkas av hur intervjuaren ställer frågorna och reagerar på det försökspersonen säger (81). Dietisten som utförde datainsamlingen var väl förtrogen med recall-metoden och nog med att inte lägga någon värdering i försökspersonens svar. Alla individer träffade samma dietist. Detta ökar sannolikheten för att insamlingen utfördes på samma sätt för alla deltagare.

Felaktigheter i rapporterat intag kan dock inte säkert uteslutas. Även om forskningspersonen rapporterat ett korrekt intag finns det en risk för bias vid näringsvärdesberäkningen. Dietist Net Pro hämtar information från databasen DABAS, SLV och flertalet livsmedelsföretag och uppdateras kontinuerligt (82). Värdena är dock endast genomsnitt och alla livsmedel och rätter är inte tillgängliga. Det finns möjlighet att lägga till egna livsmedel, men det kan vara svårt att återge exakta mängder vid blandade rätter, grytor och liknande. Då 48h-recall är en retrospektiv metod finns det risk för minnesbias. Antalet dagar för analys måste därför begränsas. För att spegla det habituella intaget av energi och protein krävs mer än två dygns kostdata (81). Ett alternativ hade kunnat vara att kombinera 48h-recall med ett frekvensformulär för att täcka in en längre period utan att nämnvärt öka belastningen för forskningspersonen. En längre studieperiod hade också gjort det möjligt att genomföra 24- eller 48h-recall vid flera tillfällen och på så sätt spegla förändringar i intaget över tid.

Vid bedömning av förändring av transtyretin användes 30 kcal/kg/dygn som referensvärde för tillräckligt energiintag. Detta är en grov uppskattning som med stor sannolikhet inte reflekterar det sanna behovet hos varje enskild individ i studiepopulationen. Indirekt kalorimetri är den föredragna metoden för att mäta vilometabolism, RMR, och på så sätt beräkna energibehov på individnivå. Denna utrustning är dock dyr och finns inte tillgänglig på alla kliniker. Som alternativ rekommenderas istället ekvationer för uppskattning av energibehov (83). Studier som undersökt hur väl olika uppskattande ekvationer stämmer överens med uppmätta värden vid sjukdom har dock visat en avvikelse mellan 7 – 55 % jämfört med indirekt kalorimetri (84). Mer forskning krävs för att ta fram ekvationer anpassade för olika sjukdomstillstånd. När indirekt kalorimetri inte är applicerbart rekommenderar ESPEN fasta värden mellan 25 – 30 kcal/kg/dygn för att uppskatta energibehov vid cancer (9).

Antropometri och kroppssammansättning

BIS valdes för mätning av kroppssammansättning då det är en enkel, relativt billig och icke-invasiv metod som inte påverkas av vem som utför mätningen. Då den är portabel och mätningen går snabbt att utföra passar den bra i en klinisk vardag (17). Mätningen utfördes enligt tillverkarens riktlinjer, men att forskningspersonerna följt anvisningarna inför mätningen kan inte säkert kontrolleras och utgör därmed en felkälla. Den våg som användes för att mäta vikt var kalibrerad, men individerna mättes med kläder på. Felaktigt avdrag för klädsel kan därför ha påverkat registrerad vikt och därmed mätningen av kroppssammansättning.

En nackdel med BIS är att delar av formlerna för beräkning av kroppssammansättning bygger på fasta värden för motstånd i ICW och ECW samt för densitet och form på kroppen (85). Trots att bålen utgör ungefär hälften av kroppsvikten, bidrar den endast med en begränsad del av den totala impedansen. Förändringar i denna kroppsdel kan därför vara svåra att upptäcka via BIS och avvikelser i kroppssammansättning, så som övervikt och fetma, kan innebära felkällor (86). I den aktuella studien var emellertid individerna övervägande normalviktiga.

Vid normal vätskebalans har BIS visat jämförbara resultat med DEXA som referensmetod för uppskattning av fettfri massa hos friska individer i 75-årsåldern (63, 86). Enligt Ellegård et al. tenderar dock BIS att underskatta FFM vid palliativ cancersjukdom, jämfört med mätning via DEXA. Detta förklaras som en ändrad fördelning av vätska relaterat till malnutrition och inflammation. Som följd underskattas ICW och utifrån det FFM (87). Det BIS-instrument som användes av Ellegård et al. var dock av ett annat märke än det som användes i den aktuella studien. Till skillnad från traditionella instrument bygger BCM på en tredelad modell som delar in kroppen i mager vävnad, fettvävnad och övervätskning, OH. BCM är utvecklad för att underlätta vätskehantering vid dialys och är ett av få BIS-instrument på marknaden som ger en uppfattning om övervätskning (70). Tillhörande mjukvara till BCM korregerar även för BMI, vilket har visats minska underskattningen av FFM hos malnutrierade individer med cancer (83). Instrumentet är validerat mot flertalet andra metoder, exempelvis isotopspädning för TBW, ECW och ICW samt DEXA för adipos vävnad och mager vävnad, motsvarande fettfri massa. Valideringsstudier har visat hög överensstämmelse avseende uppskattning av TBW (88). Samtliga metoder för mätning av kroppssammansättning har dock en viss mätosäkerhet. För BCM är variationskoefficienten 1 % för ECW, ICW och TBW samt 4 % avseende fettmassa och mager vävnad (37). Även detta är en potentiell felkälla som bättre hade kunnat kontrolleras för via upprepade mätningar över tid.

En alternativ metod för att bestämma kroppssammansättning är skiktröntgen över buk och thorax (9). Då samtliga individer genomgår denna undersökning som en del av utredningen vid kolorektalcancer skulle det vara en metod att föredra. Information om FFMI skulle därmed kunna erhållas utan att medföra ytterligare undersökningar för individen. I dagsläget har dock aktuell klinik inte tillgång till den kompetens som behövs för att göra denna bedömning, men det skulle kunna vara en möjlig framtida investering.

Fysisk aktivitet

Formuläret som användes för att uppskatta fysisk aktivitetsnivå och inaktiv tid är en snabb och validerad metod som rekommenderas för en enkel bedömning på individnivå. Felkällor kan dock inte uteslutas då tid kan vara svårt att uppskatta. Även här finns en risk för att intervjuaren påverkar svaren och vid rapportering av fysisk aktivitet är det vanligt med överrapportering (81). Det finns idag avancerade accelerometers i form av rörelsearmband som mäter aktivitet. Dessa tenderar dock att underskatta fysisk aktivitet och total energiförbrukning i jämförelse med dubbelmärkt vatten och indirekt kalorimetri (89, 90). Rörelsearmband skulle emellertid kunna användas i kombination med det enkla formuläret då metoderna har olika felkällor och därmed skulle kunna komplettera varandra.

Blodprover

Samtliga blodprover samlades in via utbildad personal och analyserades enligt ackrediterade metoder. Det går dock inte att utesluta förekomst av handhavandefel. För de prover som insamlades behövde ingen föregående fasta (28, 40 – 47). Inför all provtagning är det en fördel att undvika alkohol och kraftig fysisk ansträngning. De som följt instruktionerna inför mätningen av kroppssammansättning uppfyllde dessa krav, men hur väl råden följdes kan som tidigare nämnts inte avgöras.

Transtyretin analyserades enligt immunonefelometri, vilket är den rekommenderade metoden för mest rättvisande resultat (33). Enligt gällande metodbeskrivning föreligger en mätosäkerhet på ca 3,6 %. Enligt samma metod är normalt referensintervall för vuxna 0,20 – 0,40g/l (28). Dessa referensvärden har använts i tidigare studier, men en osäkerhet finns fortfarande kring lämpliga nivåer att utgå från avseende cancer och andra inflammatoriska tillstånd.

Statistisk analys

Vid bedömning av normalfördelning var det endast CRP och viktförändring som inte ansågs normalfördelade. För korrelationsanalys valdes ändå icke-parametriska test. Icke-parametriska test kan användas vid både normal- och icke normalfördelat material. Vid normalfördelning erhålls samma *p*-värde som via parametriska test. Dessa tester ger därmed mer tillförlitliga resultat när materialet är begränsat och det är svårt att avgöra om variablerna är normalfördelade. För bedömning av samband mellan transtyretin och intag av energi respektive protein samt FFMI valdes dock ändå linjär regression och multivariabel regression då dessa tester ansågs ge mer användbar information om eventuella samband jämfört med logistisk regression där en kategorisering av transtyretin hade krävts.

Slutsats

Det fanns ett signifikant negativt samband mellan transtyretin och inflammation. Inflammationsmarkörer som CRP bör därför alltid inkluderas i bedömningen av transtyretin. Vid CRP < 15 mg/l kan förändring i transtyretin över tid användas till att värdera om aktuellt intag av energi och protein är adekvat. Transtyretin tycks då också kunna vara ett verktyg för att avgöra förekomst av malnutrition. Vid inflammation bör däremot inte transtyretin användas som markör för varken näringsintag eller malnutrition. Oberoende av inflammation fanns emellertid en tendens till samband mellan transtyretin och fettfri massa-index. Transtyretin kan därför vara en användbar biomarkör för nutritionsstatus vid kolorektalcancer. För att bekräfta detta, samt utreda om sambandet kvarstår även vid högre CRP och vid övervikt eller fetma, krävs fler och större studier. Det finns också behov av ytterligare forskning inom onkologi för att definiera lämpliga referensvärden för transtyretin som indikation på låga nivåer av FFMI.

Kliniska implikationer

Resultaten i denna studie tyder på att låga nivåer av transtyretin kan vara en indikator för faktorer som medför ökad komplikationsrisk i samband med kirurgi och behandling samt påverkar livskvalitet vid kolorektalcancer. Transtyretin bör därför tas hos samtliga individer som är under utredning för sjukdomen, som ett komplement till en klinisk bedömning av viktförändring, BMI och eventuella besvär med kostintaget. Samtidig bedömning av CRP bör alltid ske. Vid plasmanivåer under 0,20 g/l bör kontakt med legitimerad dietist etableras för en individuell bedömning av nutritionsstatus och näringsintag. Låga värden ska däremot inte automatiskt leda till nutritionsåtgärder, framförallt inte om CRP överstiger 15 mg/l då låga nivåer av transtyretin inte nödvändigtvis beror på ett otillräckligt näringsintag. För att inte överdiagnostisera nutritionsproblem och sätta in överflödiga resurser är det viktigt att anpassa åtgärderna utifrån etiologin bakom det låga värdet. Lågt transtyretin till följd av inflammation kan inte normaliseras genom att öka ett redan adekvat intag av energi och protein. Likaså kan inte låg andel fettfri massa förbättras via enbart nutritionsbehandling, utan kräver också fysisk träning. Individer med inflammation har dock en förhöjd risk att utveckla nutritionsproblem längre fram och bör därför regelbundet följas upp och bedömas av dietist för att lämpliga nutritionsåtgärder ska kunna sättas in i rätt tid.

Förslag till framtida forskning är att undersöka under vilka former fysisk träning har störst fysiologisk påverkan vid cancer och vilken effekt detta har på komplikationsrisk vid kirurgi och onkologisk behandling. Även sambandet mellan transtyretin och fettfri massa, med och utan samtidig inflammation, behöver utredas vidare. En tänkbar metod för detta skulle vara att bedöma andel fettfri massa via den rutinmässiga skiktröntgen som samtliga individer genomgår under utredningen för kolorektalcancer. Användbar information skulle på detta sätt kunna inhämtas från redan befintlig data.

Min egen insats i projektet

Jag har i huvudsak utfört detta projekt på egen hand. Från den första funderingen kring projektidé, ansökan om verksamhetsuppdrag, lån av mätare för kroppssammansättning och planering av studieupplägg till insamling, bearbetning och analys av data. Utifrån det har jag slutligen tolkat och sammanställt resultatet i form av denna uppsats. Under arbetets gång har jag fått hjälp med rekrytering av forskningspersoner och provtagning, samt analys av blodprover.

Tack

Jag skulle vilja rikta ett stort tack till mina två handledare, Frode Slinde och Alexandra Vulcan, som varit tillgängliga för diskussion och guidat mig under hela arbetets gång. Jag vill också tacka min närmaste chef Maria Biörklund-Helgesson och Jörgen Wenner, chef för verksamhetsområde Kirurgi/Urologi på Helsingborgs lasarett, för att de gett mig möjligheten att utföra detta arbete. Stor eloge även till kontaktsköterskorna Nina Vult von Steyern och Petra Svensson på kirurgmottagningen för all hjälp med rekrytering av forskningspersoner. Sist men inte minst vill jag också tacka mina kollegor på dietistheten och min familj som varit ett stort stöd på vägen.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2013 - Populärvetenskapliga fakta om cancer. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013. 2013-6-5. [citerad 2017-02-05]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Tjock- och ändtarmscancer - Beskrivning av standardiserat vårdförlopp. Sverige: Regionala cancercentrum i samverkan; 2015. [citerad 2017-01-26]. Hämtad från: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardforlopp/standardiserat_vardforlopp_tjock-andtarm_20151221.pdf
3. Regionala cancercentrum i samverkan. Tjock- och ändtarmscancer – Nationellt vårdprogram. Sverige: Regionala cancercentrum i samverkan; 2016. [citerad 2017-01-26]. Hämtad från: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektalcancer_2016-03-15.pdf
4. Annika Sjövall. Kolorektalcancer. Stockholm: Internetmedicin; 2015 [uppdaterad 2015-11-10; citerad 2017-02-19]. Hämtad från: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=792>
5. Richards CH, Roxburgh CSD, MacMillan MT, Isswiasi S, Robertsson EG, Guthrie GK, et al. The Relationships between Body Composition and the Systemic Inflammatory Response in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. PloS One. 2012;7(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0041883
6. Lopes JP, de Castro Cardoso Pereira PM, dos Reis Baltazar Vicente AF, Bernardo A, de Mesquita MF. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. Nutr Hosp. 2013; 28(2): 412-18. DOI: 10.3305/nh.2013.28.2.6173.
7. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzeti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2016; 1-38. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
8. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T, Johns N, Anyamene N, Glynne-Jones R. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. Br J Surg. 2016;103(5):572-80. DOI: 10.1002/bjs.10075.
9. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN consensus statement. Clin Nutr. 2015;34(3):335-40. DOI: 10.3945/ajcn.116.149815.
10. Cederholm T. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. Clin Nutr. 2017; 36(1): 7–10. DOI: 10.1177/0148607116686293.
11. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. Nutr Clin Pract. 2017; 32(1). DOI: 10.1177/0884533616680354.
12. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-Based Prognostic Score Is a Novel Predictor of Postoperative Outcome in Patients With Colorectal Cancer. Ann Surg. 2007[citerad 2017-01-28]; 246 (6) 1047-51 Hämtad från: <http://ovidsp.ovid.com/sp-3.25.0a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=DFIAPDKIMJHFOONMFENGKBDOFPBJOA>
13. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF et al. Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition. JPEN. 2010[citerad 2017-01-28; 34(2) 156-59.] Hämtad från: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0148607110361910>
14. World Cancer Research Fund. Our Cancer Prevention Recommendations –Physical activity. London: World Cancer Research Fund – International; 2017 [Citerad 2017-02-05]. Hämtad från: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancer-prevention-recommendations/physical-activity>
15. Yamamoto K, Nagatsuma Y, Fukuda Y, Hirao M, Nishikawa K, Miyamoto A et al. Effectiveness of a preoperative exercise and nutritional support program for elderly sarcopenic patients with gastric cancer. Gastric Cancer. 2016; 10(1007) 0683-0684. DOI: 10.1007/s10120-016-0683-4.

16. Carli F, Gillis C, Scheede-Bergdahl. Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. *Acta Oncol.* 2017; 56(2) 128-33. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1266081.
17. Hagströmer M, Wisén A, Hassmén P. FYSS – Bedöma och utvärdera fysisk aktivitet. Stockholm: Läkartidningen; 2015. [citerad 2017-02-05]. Hämtad från: http://fyss.se/wp-content/uploads/2015/02/FYSS-kapitel_Bedomo-och-utvardera.pdf
18. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Physical Activity and Older Adults. 2011 [Citerad 2017-02-05]. Hämtad från: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/en/
19. Daniele A, Divella R, Abbate I, Casamassima A, Garrisi VM, Savino E. Assessment of Nutritional and Inflammatory Status to Determine the Prevalence of Malnutrition in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Carcinoma. *Anticancer Res.* 2017 [Citerad 2017-05-09]. Mar;37(3):1281-1287. Hämtad från: https://www.researchgate.net/profile/Antonella_Daniele2/publication/315518070
20. Thompson Motta RS, Alves Castanho I, Coca Velarde LG. Cutoff point of the phase angle in pre-radiotherapy cancer patients. *Nutr Hosp.* 2015; 32(5) 2253-60. DOI: 10.3305/nh.2015.32.5.9626.
21. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J.* 2008; 7(26) [citerad 2017-01-27] Hämtad från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543039/pdf/1475-2891-7-26.pdf>
22. Kyle UG, Bosaeus I, de Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM et al. Bioelectrical impedance analysis – part 1: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004[citerad 2017-01-27]; 23. 1226-43 Hämtad från: http://ac.els-cdn.com/S0261561404000937/1-s2.0-S0261561404000937-main.pdf?_tid=8d1a3a0c-ebe3-11e6-8d72-00000aabb0f01&acdnat=1486327503_60b66d78e9d413cae26f4e34de32c06f
23. Kyle UG, Bosaeus I, de Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM et al. Bioelectrical impedance analysis – part 2: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004[citerad 2017-01-27]; 23. 1430-1453 Hämtad från: <http://espen.info/documents/BIA2.pdf>
24. Shenkin A. Serum Prealbumin: Is It a Marker of Nutritional Status or of Risk of Malnutrition? *Clin Chem.* 2006[citerad 2017-01-26]; 52(12) 2177-79. Hämtad från: <http://clinchem.aaccjnl.org/content/52/12/2177>
25. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc.* 2004[citerad 2017-05-17]; Aug; 104(8):1258-64. Hämtad från: http://ac.els-cdn.com/S0002822304009162/1-s2.0-S0002822304009162-main.pdf?_tid=a8548fde-3b2a-11e7-843f-00000aabb360&acdnat=1495044185_ac6b2429ac43509323078516ac489887
26. Kumar NB. Nutritional Management of Cancer Treatment Effects. Heidelberg: Springer; 2012
27. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, Cereda E, Bonardi C, Quarleri L et al. serum albumin: An independent marker of short-term energy intake in the presence of multiple-organ disease involvement. *J Nut.* 2012; 08(7). DOI: 10.1016/j.nut.2012.08.007.
28. Klinisk kemi. Metodbeskrivning- P/S-Transtyretin, (prealbumin). Malmö: Labmedicin Skåne; 2016 [uppdaterad 2016-03-02 ; citerad 2017-01-27]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-S-Transtyretin.%20\(prealbumin\)%20p%E5%20BN%20ProSpec%20\(NPU19921\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-S-Transtyretin.%20(prealbumin)%20p%E5%20BN%20ProSpec%20(NPU19921).pdf)
29. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016[Citerad 2017-01-26]; 4(4) 272-80. Hämtad från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193064/pdf/gow013.pdf>
30. Dellièvre S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):364-370. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.004.
31. Ingenbleek Y, Bernstein LH. Plasma Transthyretin as a Biomarker of Lean Body Mass and Catabolic States. *Adv Nutr.* 2015[Citerad 2017-01-27]; 6. 572-80. Hämtad från: <https://pdfs.semanticscholar.org/a35d/4c0bd68c3884bd3eb761dae7ad65ea69c587.pdf>

32. Pan P, Tao G, Sun X. Subjective global assessment and prealbumin levels of esophageal cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Nutr Hosp.* 2015[Citerad 2017-01-27]; May 1;31(5):2167-73. Hämtad från: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8596.pdf>
33. Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review. *Am J Med.* 2015 Sep; 128(9):1023. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.03.032.
34. Livsmedelsverket, Merethe Andersson. Portionsguide. Livsmedelsverket: Stockholm; 2009
35. Livsmedelsverket, Merethe Andersson. Nyckel till Portionsguide. Livsmedelsverket: Stockholm; 2009
36. World Health Organization. Body mass index – BMI. Köpenhamn: World Health Organization – Europe; 2017 [Citerad 2017-03-16]. Hämtad från: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
37. Fresenius Medical Care. BCM - Body Composition Monitor - Bruksanvisning. Fresenius Medical Care: Bad Homburg; 2012
38. Gymnastik- och idrottshögskolan i Stockholm. Bästa frågan till patienter om fysisk aktivitet. Stockholm: Gymnastik- och idrottshögskolan i Stockholm; 2014. [Citerad 2017-02-05]. Hämtad från: <http://www.gih.se/OM-GIH/Press-och-media/Pressmeddelanden/Basta-fragan-om-fysisk-aktivitet-till-patienter/>
39. Socialstyrelsen. Forskningsstudie om validering av indikatorfrågor till patienter om fysisk aktivitet. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. [Citerad 2017-02-05]. Hämtad från: http://www.hfsnatverket.se/static/files/1185/forskningsstudie_validering_av_indikatorfragor_till_patienter_om_fysisk_aktivitet.pdf
40. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P/S-Transtyretin, (prealbumin) på BN ProSpec (NPU19921). Malmö: Medicinsk service; 2016. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-S-Transtyretin,%20\(prealbumin\)%20p%E5%20BN%20ProSpec%20\(NPU19921\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-S-Transtyretin,%20(prealbumin)%20p%E5%20BN%20ProSpec%20(NPU19921).pdf)
41. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-CRP på Cobas (NPU19748). Skåne: Medicinsk service; 2014. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsområden/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-CRP%20på%20Cobas%20\(NPU19748\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsområden/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-CRP%20på%20Cobas%20(NPU19748).pdf)
42. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-Kreatinin på Cobas (NPU04998). Skåne: Medicinsk service; 2014. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Kreatinin%20p%E5%20Cobas%20\(NPU04998\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Kreatinin%20p%E5%20Cobas%20(NPU04998).pdf)
43. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-ASAT på Cobas (NPU22279). Skåne: Medicinsk service; 2016. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ASAT%20p%E5%20Cobas%20\(NPU22279\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ASAT%20p%E5%20Cobas%20(NPU22279).pdf)
44. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-ALAT på Cobas (NPU19981). Skåne: Medicinsk service; 2014. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ALAT%20p%E5%20Cobas%20\(NPU19981\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ALAT%20p%E5%20Cobas%20(NPU19981).pdf)
45. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-ALP på Cobas (NPU01144). Skåne: Medicinsk service; 2017. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ALP%20p%E5%20Cobas%20\(NPU01144\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-ALP%20p%E5%20Cobas%20(NPU01144).pdf)
46. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-PK på Cobas (NPU01685). Skåne: Medicinsk service; 2016. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-PK%20\(INR\)%20\(NPU01685\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-PK%20(INR)%20(NPU01685).pdf)
47. Klinisk kemi Labmedicin Skåne. P-Bilirubin på Cobas (NPU01370). Skåne: Medicinsk service; 2016. [Citerad 2017-04-09]. Hämtad från: [http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Bilirubin%20p%E5%20Cobas%20\(NPU01370\).pdf](http://analysportalen-labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsomr%E5den/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Bilirubin%20p%E5%20Cobas%20(NPU01370).pdf)

- [labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsområden/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Bilirubin%20på%20Cobas%20\(NPU01370\).pdf](http://labmedicin.skane.se/pics/Labmedicin/Verksamhetsområden/Klinisk%20kemi/Analyser/Skane/P-Bilirubin%20på%20Cobas%20(NPU01370).pdf)
48. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården – en handbok: Kapitel 10 - Statistiska begrepp i medicinska utvärderingar. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). [Citerad 2017-05-07]. Hämtad från: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_bilaga10.pdf
 49. Atman DG. Practical statistics for medical research. Första upplagan. London: Chapman & Hall; 1991
 50. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsutsumi S et al. Serum albumin is superior to prealbumin for predicting short-term recurrence in patients with operable colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2012[Citerad 2017-05-09]; 64(8):1169-73. Hämtad från: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=e9aa7b86-4649-4b29-899e-aa040b57bc4e%40sessionmgr4007&vid=1&hid=4111>
 51. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol*. 2006[Citerad 2017-05-07]; Jul;59(7):704-9. Hämtad från: http://ac.els-cdn.com/S0895435606000461/1-s2.0-S0895435606000461-main.pdf?_tid=f5d20dcc-3337-11e7-8786-00000aacb362&acdnat=1494170290_0a4ffe325d489b16ebe753372b0c974e
 52. Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CM. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr*. 2013 Feb; 32(1): 65-72. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.05.009
 53. Unal D, Orhan O, Eroglu C, Kaplan B. Prealbumin is a more sensitive marker than albumin to assess the nutritional status in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(3):276-80. DOI: 10.5114/wo.2013.35281.
 54. Guerra LT, Rosa AR, Romani RF, Gurski RR, Schirmer CC, Kruel CD. Serum transferrin and serum prealbumin as markers of response to nutritional support in patients with esophageal cancer. *Nutr Hosp*. 2009 [Citerad 2017-05-07]; Mar-Apr;24(2):241-2. Hämtad från: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=ae0d267e-7ed3-4b96-bae3-443083b5abdc%40sessionmgr4009&vid=1&hid=4111>
 55. Karolinska universitetssjukhuset. Transtyretin, P-. Karolinska Universitetssjukhuset. Stockholm; 2016. [Citerad 2017-05-07] Hämtad från: <http://www.karolinska.se/KUL/Alla-anvisningar/Anvisning/9291>
 56. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem*. 2006 [Citerad 2017-03-07]; Dec;52(12):2281-5. Hämtad från: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/52/12/2281.full.pdf>
 57. Nivet-Antoine V, Golmard JL, Coussieu C, Piette F, Cynober L, Bouillanne O. Leptin is better than any other biological parameter for monitoring the efficacy of renutrition in hospitalized malnourished elderly patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 [Citerad 2017-05-07]; Sep; 75(3):315-20. Hämtad från: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp>
 58. Gallardo-Valverde JM, Calañas-Contiente A, Baena-Delgado E, Zurera-Tendero L, Vázquez-Martínez C, Membrives-Obrero A et al. Obstruction in patients with colorectal cancer increases morbidity and mortality in association with altered nutritional status. *Nutr Cancer*. 2005[Citerad 2017-05-07]; 53(2):169-76. Hämtad från: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=d238141d-e6de-40be-9960-450c42ee74a5%40sessionmgr103>
 59. Gunnarsson A, Åkerfeldt T, Larsson S, Gunningberg L. Increased energy intake in hip fracture patients affects nutritional biochemical markers. *Scand J Surg*. 2012[Citerad 2017-05-07]; 101 (3):20--10. Hämtad från: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/145749691210100311>
 60. Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, Nace L, Raffy F, Gaconnet N. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2000[Citerad 2017-05-07]; Jul;26(7):893-

900. Hämtad från: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=f73e1b70-eb58-4e93-8cda-968e93726550%40sessionmgr4010&vid=1&hid=4208>
61. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN. Basics In Clinical Nutrition. Fjärde upplagan. Tjeckien: Galen; 2011.
 62. Davis CJ, Sowa D, Keim KS, Kinnare K, Peterson S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012 Mar; 36(2):197-204. DOI: 10.1177/0148607111413896
 63. Ræder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK et al. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. Clin Nutr. 2017 Jan 12. pii: S0261-5614(16)31369-3. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.028.
 64. Gallar-Ruiz P, Digioia C, Lacalle C, Rodríguez-Villareal I, Laso-Laso N, Hinostroza-Yanahuaya J et al. Body composition in patients on haemodialysis: relationship between the type of haemodialysis and inflammatory and nutritional parameters. Nefrologia. 2012 Jul 17;32(4):467-76. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Mar.11219.
 65. Aatif T, Hassani K, Alayoud A, Maoujoud O, Ahid S, Benyahia M et al. Parameters to assess nutritional status in a Moroccan hemodialysis cohort. Arab J Nephrol Transplant. 2013[Citerad 2017-05-14]; May; 6(2):89-97. Hämtad från: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=7cb46340-4fa5-4a7e-8fd0-db3e8704ba6b%40sessionmgr4009&vid=1&hid=4102>
 66. Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM et al. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. Kidney Int Suppl. 2003[Citerad 2017-05-14]; Nov;(87):S53-6. Hämtad från: [http://www.kidneyinternational-online.com/article/S0085-2538\(15\)49643-7/pdf](http://www.kidneyinternational-online.com/article/S0085-2538(15)49643-7/pdf)
 67. Rymarz A, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Niemczyk S. The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease. J Ren Nutr. 2016 Mar;26(2):87-92. DOI: 10.1053/j.jrn.2015.09.005.
 68. Sergi G, Coin A, Enzi G, Volpato S, Inelmen EM, Buttarollo M et al. Role of visceral proteins in detecting malnutrition in the elderly. Eur J Clin Nutr. 2006 [citerad 2017-05-15]; Feb;60(2):203-9. Hämtad från: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v60/n2/pdf/1602289a.pdf>
 69. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. Nutr Cancer. 2003[Citerad 2017-05-14]; 46(2):148-57. Hämtad från: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=89f7779e-ef9a-49a8-9d60-9149cf794847%40sessionmgr102&vid=1&hid=108>
 70. Fresenius Medical Care. Physiological models. Tyskland: Fresenius Medical Care; [citerad 2017-05-15]. Hämtad från: <http://www.bcm-fresenius.com/21.htm>
 71. Wu B, Yin TT, Cao W, Gu ZD, Wang X, Yan M et al. Validation of the Chinese version of the Subjective Global Assessment scale of nutritional status in a sample of patients with gastrointestinal cancer. Int J Nurs Stud. 2010 Mar;47(3):323-31. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2009.07.003.
 72. Barbosa LR, Lacerda-Filho A, Barbosa LC. Immediate preoperative nutritional status of patients with colorectal cancer: a warning. Arq Gastroenterol. 2014 Oct-Dec; 51(4): 331-6. DOI: 10.1590/S0004-28032014000400012.
 73. Wu J, Huang C, Xiao H, Tang Q, Cai W. Weight loss and resting energy expenditure in male patients with newly diagnosed esophageal cancer. Nutrition. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1310-4. DOI: 10.1016/j.nut.2013.04.010.
 74. Rondel AL, Langius JA, de van der Schueren MA, Kruijenga HM. The new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition predict overall survival in hospitalised patients. Clin Nutr. 2016 Nov 24. pii: S0261-5614(16)31334-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.11.018.
 75. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, Miralles R, Vázquez-Ibar O, Escalada F et al. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: Applying

- the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. Clin Nutr. 2016 Sep 9. pii: S0261-5614(16)30233-3. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.024.
76. Guerra RS, Fonseca I, Sousa AS, Jesus A, Pichel F, Amaral TF et al. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition - A validation study in hospitalized patients. Clin Nutr. 2016 Sep 8. pii: S0261-5614(16)30221-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.022.
 77. Tu MY, Chien TW, Chou MT. Using a nutritional screening tool to evaluate the nutritional status of patients with colorectal cancer. Nutr Cancer. 2012; 64(2): 323-30. DOI: 10.1080/01635581.2012.650778.
 78. Poulia KA, Klek S, Doundoulakis I, Bouras E, Karayiannis D, Baschali A et al. The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition. Clin Nutr. 2016 Aug 12. pii: S0261-5614(16)30180-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.014.
 79. Academy of Nutrition and Dietetics. Nutrition Care Process Introduction. 2015 [Citerad 2017-05-17]. Hämtad från: <https://ncpt.webauthor.com/pubs/idnt-sv/>
 80. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården – en handbok: Kapitel 7 - Kvalitetsgranskning av diagnostiska studier. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). [Citerad 2017-05-07]. Hämtad från: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel07.pdf
 81. Gibson R. Principles of Nutritional Assessment. Second edition. New York: Oxford University Press; 2005
 82. Dietist net: Kost- och Näringsdata; [citerad 2016-02-17]. Hämtad från: <http://www.kostdata.se/se/dietist-net>
 83. Jésus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. Clin Nutr. 2015 Jun;34(3):529-35. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.06.009.
 84. Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for energy needs for the critically ill. Respir Care. 2009 [citerad 2016-05-16]; Apr;54(4):509-21. Hämtad från: <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/54/4/509.full.pdf>
 85. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. Nutr Clin Pract. 2015 Apr;30(2):180-93. DOI: 10.1177/0884533614568155.
 86. Tengvall M, Ellegård L, Malmros V, Bosaeus N, Lissner L, Bosaeus I et al. Body composition in the elderly: reference values and bioelectrical impedance spectroscopy to predict total body skeletal muscle mass. Clin Nutr. 2009 Feb;28(1):52-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.10.005.
 87. Ellegård LH, Ahlén M, Körner U, Lundholm KG, Plank LD, Bosaeus IG. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2009 Jun; 63(6):794-801. DOI: 10.1038/ejcn.2008.35.
 88. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of Whole-Body Bioimpedance Spectroscopy for the Management of Fluid Balance. Blood Purif. 2009 [Citerad 2017-03-25]; (27) 75–80. Hämtad från: http://www.bcm-fresenius.com/mediafiles/2009_summary_validation.pdf
 89. Calabro MA, Kim Y, Franke WD, Stewart JM, Welk GJ. Objective and subjective measurement of energy expenditure in older adults: a doubly labeled water study. Eur J Clin Nutr. 2015 Jul; 69(7):850-5. DOI: 10.1038/ejcn.2014.241.
 90. Slinde F, Bertz F, Winkvist A, Ellegård L, Olausson H, Brekke HK. Energy expenditure by multisensor armband in overweight and obese lactating women validated by doubly labeled water. Obesity (Silver Spring). 2013 Nov;21(11):2231-5. DOI: 10.1002/oby.20363.

Bilaga 1. Frågor om fysisk aktivitet

Deltagarnr: _____

Fysisk aktivitet

Tänk tillbaka på hur fysiskt aktiv du har varit den senaste månaden. Svara sedan på frågorna nedan genom att kryssa i det alternativ som stämmer bäst in för dig.

- 1. Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt fysisk träning som får dig att bli andfådd, till exempel löpning, motionsgymnastik, simning eller bollsport?**
 - ☐ 0 minuter/ingen tid
 - ☐ Mindre än 30 minuter
 - ☐ 30-60 minuter
 - ☐ 60-90 minuter
 - ☐ 90-120 minuter
 - ☐ Mer än 120 minuter

- 2. Hur mycket tid ägnar du en vanlig vecka åt vardagsmotion, till exempel promenad, cykling eller trädgårdsarbete? Räkna samman alla tillfällen som du är aktiv i minst 10 minuter åt gången.**
 - ☐ 0 minuter/ingen tid
 - ☐ Mindre än 30 minuter
 - ☐ 30-60 minuter
 - ☐ 60-90 minuter
 - ☐ 90-150 minuter
 - ☐ 150-300 minuter
 - ☐ Mer än 300 minuter

- 3. Hur mycket sitter du ner under ett normalt dygn om man räknar bort sömn?**
 - ☐ Så gott som hela dagen
 - ☐ 13-15 timmar
 - ☐ 10-12 timmar
 - ☐ 7-9 timmar
 - ☐ 4-6 timmar
 - ☐ 1-3 timmar
 - ☐ Aldrig